ALEXANDRU COLȚOIU

Sindroame de urgență în DERMATO - VENEROLOGIE

Scanned with OKEN Scanner

ALEXANDRU COLȚOIU

Sindroame de urgență în DERMATO-VENEROLOGIE

EDITURA MEDICALĂ – BUCUREȘTI – 1976

Scanned with OKEN Scanner

Cuprins

	Pag.
Urgenţe cutanate infecţioase, microbiene şi virale	9
Stafilococii cutanate grave	9
Streptococii cutanate grave	29
Erizipeloidul Rosenbach, cărbunele cutanat, difteria cutanată	51
Erizipeloidul Rosenbach	51
Cărbunele cutanat	52
Difteria cutanată	53
Zona zoster	54
Herpes simplex	68
Pustuloza varioliformă Kaposi-Juliusberg şi alte complicaţii ale vaccinării jenneriene	83
Gangrene cutanate	89
Urgenţe alergologice	104
Şocul anafilactic	104
Urticaria şi edemul Quincke	153
Edemul angioneurotic ereditar	205
Manifestări cutanate iatrogene	214
Sindromul Stevens-Johnson	226
Sindromul Lyell	232
Urgenţe cutaneovasculare	246
Afecţiuni de origine venoasă	246
Afecţiuni de origine arterială	254

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Vascularite alergice 262
Afecţiuni de origine capilară 266

Sindroame purpurice 270

Eritrodermii acute şi subacute 286

Înţepături de insecte, muşcături de şerpi 297

Probleme de urgenţă ridicate de infecţia sifilitică 305

Infecţia gonococică 322

Scanned with OKEN Scanner

Cuvînt înainte

Este cunoscută morbiditatea foarte ridicată prin boli de piele și boli venerice, ce atinge după statisticile actuale 15—20% din morbiditatea generală.

În cadrul patologiei cutanate, a cărei incidență este ridicată în cadrul morbidității generale, nu rare sînt manifestările cu caracter de urgență, adesea foarte grave, în care responsabilitatea medicului este direct și în cel mai înalt grad angajată și care necesită o asistență medicală imediată, o terapie intensivă și de maximă eficiență pentru salvarea bolnavului. În afara acestui tip de manifestări acute foarte severe, sînt și altele, poate mai puțin grave, dar care impun de asemenea măsuri rapide pentru ameliorarea atacului eruptiv și calmarea pruritului adesea insuportabil. În grupul acestor afecțiuni cutanate de urgență, intră în primul rînd o serie de manifestări cu etiologie infecțioasă. Dintre acestea amintim: unele forme clinice acute și grave de stafilococii și streptococii cutanate, diferitele forme de gangrene și în special cele de natură infecțioasă, ca și unele aspecte clinice particulare mai grave de zona zoster, pustuloză varioliformă și herpes simplex. O atenție deosebită merită marile urgențe alergologice și în primul rînd șocul anafilactic, atît de frecvent în practica clinică dermatologică, care reprezintă, uneori, una din dramaticele manifestări postterapeutice care impune prin severitatea sa un tratament imediat și de cea mai mare răspundere, problemă pe care ne-am străduit a o trata cît mai corespunzător, documentat și sistematizat. Alături de șocul anafilactic, o altă urgență alergologică o reprezintă edemul Quincke. Nu trebuie uitate nici formele acute și extinse de urticarie, foarte pruriginoase și foarte frecvente în practica clinică.

Un capitol mare, de stringentă actualitate, îl reprezintă marele grup al accidentelor cutanate postterapeutice. Reacțiile adverse, nedorite, au devenit astăzi din ce în ce mai frecvente și mai grave, dat fiind marele arsenal terapeutic utilizat în practica medicală. Aceste fenomene constituie o problemă foarte importantă de sănătate publică, care interesează toate țările lumii. Amploarea și incidența acestor manifestări a determinat de altfel O.M.S. de a include în programul său de preocupări această chestiune, pentru a organiza în fiecare țară măsurile cuve-

Scanned with OKEN Scanner

nite de farmacovigilență pentru depistarea tuturor reacțiilor grave întîlnite în practica medicală, pentru terapia lor adecvată și mai ales pentru prevenirea lor, printr-o cît mai judicioasă și corectă utilizare a drogurilor. Acest tip de reacții este mai frecvent pe piele decît la nivelul altor organe și sisteme. Aceasta se explică pe de o parte prin faptul că organul cutanat este mai expus la sensibilizare, asupra sa exercitîndu-se un dublu foc antigenic atît pe cale internă, cît și prin contact extern. Pe de altă parte, trebuie relevat și faptul că leziunile respective sînt mai ușor de observat de pacient și de medic și de corelat cu administrarea medicamentelor.

Alte reacții adverse grave în afară de șocul anafilactic și edemul Quincke (cel mai adesea de natură medicamentoasă) mai sînt: sindromul Stevens-Johnson, sindromul Lyell, unele erupții exantematice buloase, veziculoase generalizate la medicamente etc. Și unele eritrodermii, acute și subacute, afecțiuni grave care interesează întregul tegument, cu decompensarea funcțiilor sale complexe și cu răsunet asupra întregului organism și însoțite de diferite complicații (cardiace, metabolice) au un caracter de urgență și necesită un tratament în consecință. Manifestări grave, acute, apar uneori după înțepăturile de himenoptere aculeate. Și unele afecțiuni dermatologice de origine vasculară prezintă aspecte de urgență. Dintre cele venoase citățm: ruptura varicelor, tromboflebita superficială, gamba acută postflebitică, ulcerul varicos infectat sau cel asociat cu arterită obliterantă și tendință la necroză, iar dintre cele de origine arterială amintim: sindromul de ischemie acută al extremităților, dermita livedoidă și gangrenoasă Nicolau etc.

Dintre vascularitele alergice menționăm numeroase forme cu evoluție acută și răsunet general, ca manifestări care necesită o asistență medicală imediată, susținută: eritemul nodos febril, trisindromul Gougerot, vascularitele cutaneoviscerale etc. Alături de aceste manifestări, pe aceeași linie, atenția cuvenită o merită capilaritele necrotizante ca și purpurele acute grave. Nu ne-am ocupat în monografia de față de arsuri, dat fiind faptul că acestea constituie obiectul a numeroase și ample monografii apărute și elaborate de chirurgi, iar cazurile de acest gen sînt, prin organizarea sanitară existentă în țara noastră, internate în exclusivitate în serviciile de chirurgie și reanimare. Două capitole din finalul monografiei de față se referă la unele probleme de venerologie. Este cunoscut că în ultimii 10—15 ani, pe plan mondial, bolile venerice, sifilisul și blenoragia au cunoscut o însemnată recrudescență, acestea reprezentînd astăzi ca atare o chestiune de cea mai mare importanță și actualitate, o problemă de veritabilă urgență pentru sănătatea publică.

Într-adevăr, sifilisul, boală venerică de o mare gravitate pe plan social și individual, a constituit de-a lungul veacurilor unul din cele mai mari flageluri și calamități ce s-au abătut asupra omenirii. Pe plan social, prin marea contagiozitate a manifestărilor sale floride, primosecundare, această boală este susceptibilă de mare răspîndire în mase. Tocmai de aceea, acțiunea de depistare precoce a sifilisului primosecundar și efectuarea unei terapii rapide curative a acestor manifestări și a tratării profilactice a contacților acestor bolnavi, în scopul reducerii și restrîngerii cît mai mult a infecției sifilitice pe calea asanării surselor sale de infecție, o apreciem ca o urgență sanitară și socială. Pe de altă parte, trebuie spus că și infecția gonococică, dacă nu prin consecințe, dar prin marea sa răspîndire, prezintă aceeași importanță. Incidența infecției gonococice a crescut foarte mult, reprezentînd după statisticile unor țări (SUA) cea mai răspîndită boală

Scanned with OKEN Scanner

infecțioasă a adultului. Acestea sînt motivele principale care explică prezența acestor capitole de venerologie în prezenta monografie.

Ca urmare a celor arătate, socotim că lucrarea de față va fi utilă dermato-venerologilor, colegilor din specialitățile înrudite și medicilor de medicină generală.

În țara noastră, în domeniul patologiei cutanate și veneriene, ea este prima de acest gen și încearcă să umple un gol în acest sector, venind în sprijinul unei cît mai bune asistențe medicale a acestor manifestări cu caracter de urgență din cadrul specialității dermatovenerologice.

Autorul

Scanned with OKEN Scanner

Urgenţe cutanate infecţioase, microbiene şi virale

Stafilococii cutanate grave

Date generale

Dintre stările morbide cutanate determinate de agenţi microbieni, piodermitele stafilococice ocupă primul loc ca frecvenţă, apreciată de Nicolau şi Bădănoiu, la 25% din totalul consultaţiilor din ambulatoriile de dermatologie. Morbiditatea lor este mai ridicată la copii.

Trebuie arătat, pe de altă parte, că infecţiile stafilococice, care păreau pe cale de a se rezolva definitiv prin descoperirea antibioticelor, au dobîndit în timpul din urmă unele particularităţi neprevăzute, datorite unor modificări survenite în biologia stafilococilor şi traduse prin selecţionarea unor tulpini rezistente la antibiotice sau prin apariţia pe plan epidemiologic a purtătorilor sănătoşi de stafilococi patogeni şi aşa-numitului „hospitalism stafilococic".

Toate acestea fac ca problema infecţiilor stafilococice cutanate să prezinte un interes deosebit în practica curentă.

În euflora de la suprafaţa tegumentului, stafilococul alb nehemolitic predomină faţă de streptococ în raport de 10/1. Proporţia redusă de streptococi se explică prin acţiunea nefavorabilă a mediului extern asupra dezvoltării lor şi prin acţiunea inhibitorie pe care o exercită anumite tulpini de stafilococ graţie secretării unor substanţe cu proprietăţi antibiotice faţă de streptococi. Mai trebuie spus că în flora saprofită de la suprafaţa tegumentului stafilococul auriu hemolitic sau streptococul beta-hemolitic se întîlnesc destul de rar.

Caractere morfologice. În leziuni, stafilococul se prezintă sub forma de coci rotunzi, izolaţi sau grupaţi în mici grămezi. În mediul de cultură, stafilococul se prezintă în grămezi neregulate, comparabile cu ciorchinele de struguri. Nu prezintă spori şi capsulă.

Scanned with OKEN Scanner

Caractere tinctoriale şi de cultură. Stafilococul este grampozitiv, avînd şi o mare afinitate pentru fucsina în soluţie apoasă. Atît pe geloză, cît şi pe medii de cultură cu cartofi dă colonii rotunde, unele strălucitoare şi proeminente. Forma netedă a culturilor de stafilococ este foarte virulentă. Coloniile pot fi: albe, galbene aurii sau galbene citrine, fapt care delimitează şi cele trei varietăţi de stafilococ: auriu, citrin şi alb.

Antigenitate. Structura antigenică a stafilococului este destul de complexă. Se descriu trei fragmente antigenice polizaharidice: A, B şi C, ce aparţin corpului microbian, dintre care numai prima şi ultima ar fi legate de caracterul de patogenitate. O serie de toxine şi enzime stafilococice sînt însă şi ele capabile să inducă apariţia de anticorpi (antistafilolizine, antistafilokinaze, antihialuronidaze etc.).

În ce priveşte clasificarea stafilococilor, s-a încercat o clasificare a tipurilor patogene (tip I, II şi III), după proprietăţile lor aglutinante şi precipitante asupra unor seruri experimentale (Cowan). Alături de clasificarea serologică, s-a propus o clasificare bacteriofagică, în funcţie de fagii care lizează specific un stafilococ sau altul. S-au constatat o anumită corespondenţă între puterea patogenă şi apartenenţa la anumite tipuri bacteriofagice (bacteriofagul 80—52, 52 A, 53, 71).

Toxinele stafilococului. Patogenitatea stafilococilor este datorită între altele şi capacităţii lor de a elabora diverşi produşi toxici, care sînt răspunzători de efectele nocive pe care le exercită asupra ţesuturilor invadate. Produsele toxice stafilococice mai importante sînt următoarele:

Hemolizinele induc liza hematiilor şi punerea în libertate a hemoglobinei. Acest fenomen poate fi demonstrat *in vitro* prin însămînţarea stafilococilor capabili a secreta aceste toxine pe medii cu sînge. În condiţiile amintite, coloniile de stafilococ apar înconjurate de o zonă clară, determinată de topirea hematiilor la acest nivel. Întinderea zonei arată gradul puterii hemolitice a stafilococului astfel testat. Sînt identificate 5 tipuri de hemolizine: α (cea mai importantă din punct de vedere patogenic); β, γ, δ, ε. Injectarea intracutanată a α-hemolizinei (Smith) este urmată de reacţii tisulare caracteristice, mai întîi modificări eritematoedematoase, însoţite de infiltrat cu polinucleare şi apoi infiltrate monocitare perivasculare.

Interesant de relevat este corelaţia dintre proprietăţile hemolitice cromogene şi patogenitatea stafilococilor. În această privinţă Nicolau şi Bădănoiu arată că peste 87% din tulpinile de stafilococi aurii şi hemolitici sînt dotate cu caractere de patogenitate. Tulpina aurie hemolitică a arătat o permanentă tendinţă de creştere a frecvenţei.

Coagulaza, toxină filtrabilă termolabilă, slab antigenică, inactivată de tripsină, este eliberată de 97,5% din tulpinile de stafilococi patogenici (Vîgodcikov) şi acţionează împreună cu un component al plasmei, C.R.F. (factor ce reacţionează cu coagulaza), provocînd un precursor al trombinei ce activează transformarea fibrinogenului în fibrină. Coagulaza ar avea un rol de inhibare a fagocitozei prin producerea unei bariere de fibrină care favorizează infecţia pînă la intrarea în acţiune a celorlalte toxine ale germenului.

S-a arătat că susceptibilitatea sau rezistenţa diferitelor specii animale faţă de infecţia stafilococică este legată de capacitatea plasmei lor de a se coagula sub influenţa stafilococului.

Scanned with OKEN Scanner

Substanţe dermonecrozante. Injectarea în piele la iepuri a unor filtrate de culturi de stafilococi a evidenţiat producerea unei zone de necroză cutanată la locul de inoculare.

Fibrinolizina. În 1932, Minett a relevat capacitatea stafilococilor de a digera fibrina. Se admite astăzi că majoritatea stafilococilor care elaborează coagulază secretă şi fibrinolizină.

Pentru determinarea calităţilor patogenice ale stafilococilor izolaţi dintr-un caz dat, gradul de pozitivitate a hemolizinei, coagulazei şi fibrinolizinei este în general suficient pentru caracterizarea virulenţei unei tulpini.

Leucocidina este o toxină stafilococică cu acţiune distructivă asupra polimorfonuclearelor neutrofile. Se susţine că există o strînsă legătură între acţiunile hemolitică, dermonecrozantă şi leucocidinică a stafilococilor.

Hialuronidaza este o toxină cu rol în depolimerizarea şi hidroliza acidului hialuronic, element de bază al substanţei fundamentale. Se măreşte astfel permeabilitatea ţesuturilor şi se favorizează puternic difuziunea infecţiei stafilococice.

În afara acestor toxine asupra cărora am insistat, stafilococul mai secretă o *enterotoxină*, fracţiune izolată din enterocolitele datorite acestui germen, o *stafilokinază*, care activează profibrinolizina şi enzime cu activitate fosfatazică şi lipolitică.

O menţiune deosebită merită *penicilinaza stafilococică*, capabilă să neutralizeze penicilina. Rezistenţa la penicilină a stafilococilor sau exacerbarea infecţiilor stafilococice, după un tratament cu penicilină, se datoreşte în bună măsură penicilinazei. Ea este de două tipuri: bacteriană, care difuzează în mediul de cultură şi intrabacteriană, nedifuzibilă. Ambele sînt termostabile şi au proprietăţi antigenice permiţînd obţinerea unui ser antipenicilinazic.

De asemenea, merită a fi amintite în legătură cu biologia stafilococului cercetările lui A. Conu, care a demonstrat *in vitro* însuşirea unor stafilococi patogenici de a secreta o substanţă cu caracter inhibant, bactericid, asupra altor germeni şi în special asupra streptococului beta-hemolitic, efect ce se manifestă şi *in vivo*. Această substanţă ar fi o proteină cu moleculă mare, care nu dializează prin sacii de colodiu şi care este inactivată prin încălzire la 100°. Ea îşi pierde de asemenea activitatea sub acţiunea pepsinei şi tripsinei. Nu toţi stafilococii au această proprietate. Astfel, stafilococii bacteriofag tip 71 produc această substanţă, în timp ce stafilococii fag 75 şi 81 nu au această calitate.

Terenul. Fenomenul fundamental care generează dezvoltarea oricărui proces infecţios este reprezentat de interrelaţia gazdă-parazit, tradusă prin raporturile dinamice ce se stabilesc între microorganismul infectant şi macroorganismul care tinde să se opună agresiunii infecţioase. Un rol activ în apărare îl are imunitatea naturală, pielea şi mucoasele cu funcţiile lor complexe, care depind de organismul gazdei.

Gravitatea, evoluţia, persistenţa piodermitelor stafilococice sînt în raport cu patogenitatea germenului, cu condiţiile de apărare ale organismului infectat şi cu localizarea leziunilor.

Scanned with OKEN Scanner

Infecţiile stafilococice cutanate sînt favorizate în apariţia lor de o serie de tulburări de ordin general, cum ar fi:

1. Tulburări metabolice: diabet, insuficienţă hepatică, carenţe vitaminice.
2. Boli de sistem: leucoze, reticuloze etc.
3. Administrarea îndelungată de produse cortizonice.
4. Tulburări imunitare. Pasivitatea organismului faţă de agresiunea stafilococică este determinată nu numai de virulenţa microbiană, ci şi de stări particulare de ordin imunobiologic. Astfel, se relevă împrejurări cînd organismul poate fi lipsit de reactivitate faţă de unele infecţii datorită unei agammaglobulinemii, fapt demonstrat de Barandun, care pune infecţiile recidivante şi rebele pe seama unei carenţe calitative şi cantitative a gammaglobulinelor, sindromul de deficienţă de anticorpi. În cadrul acestui sindrom, descris de Bentton în 1952 sub numele de „sindrom agammaglobulinic", Barandun şi colab. au definit trei variante:

a) o formă izolată sau „idiopatică", care apare imediat după naştere, observîndu-se şi cazuri familiale;

b) o formă „infantilă tranzitorie", în prima copilărie;

c) o formă de „însoţire" în cursul neoplasmelor sistemului reticulohistiocitar.

Infecţiile stafilococice sînt uneori foarte grave la bătrînii taraţi, anergici, caşectici, debilitaţi, diabetici. La copiii mici, stafilodermiile sînt de asemenea mai grave.

Infecţiile iniţiale sau primare sînt mai obişnuite în copilărie, îndeosebi la nou-născut şi sugar şi au forme mai caracteristice pentru că apar în condiţiile unei imaturităţi imunologice, pe cînd la adult infecţiile sînt mai ales reinfecţii, în care intervin modificări imunobiologice variate, dobîndite în cursul episoadelor infecţioase din copilărie. Infecţiile cutanate stafilococice la copii sînt favorizate şi de condiţiile fiziologice de apărare ale organului cutanat la această vîrstă, cînd filmul hidrolipidic şi aciditatea de suprafaţă sînt reduse datorită insuficientei dezvoltări a glandelor sudoripare şi sebacee. Glandele sudoripare îşi încep activitatea la cîteva luni de la naştere, iar cele sebacee mult mai tîrziu. La naştere, copilul este protejat într-o oarecare măsură de *vernix caseosa*.

Imaturitatea stratului cornos cu rol de protecţie contra factorilor mecanici, explică apariţia de frecvente excoriaţii prin traumatisme, care deschid calea infecţiilor cutanate. Slaba coeziune dermoepidermică şi a celulelor malpighiene între ele, precum şi abundenţa capilarelor sanguine din derm explică friabilitatea epidermului, permeabilitatea crescută a pielii şi incidenţa mare a infecţiilor şi reacţiilor cu caracter pronunţat inflamator, exsudativ.

Existenţa a diverse afecţiuni cutanate veziculobuloase, erozive, favorizează şi ele infecţiile secundare stafilococice.

Tot la copiii mici, transpiraţia abundentă în camere supraîncălzite, îmbrăcămintea impermeabilă (nylon) produc macerarea pielii, în special la nivelul pliurilor, şi deschid calea unor suprainfecţii; lipsa de igienă, diverse iritaţii, excoriaţii şi eroziuni după scărpinat la cei cu dermatoze pruriginoase sînt alţi factori ce facilitează infecţiile stafilococice. Infecţiile stafilococice cutanate

Scanned with OKEN Scanner

par să fie mai frecvent întîlnite la copiii graşi. Carenţele proteinice şi vitaminice favorizează de asemenea infecţiile cutanate.

Alţi factori care duc la scăderea temporară a rezistenţei sugarului, precum: sindromul de malabsorbţie, convalescenţa şi debilitatea după boli anergizante (rugeolă, tuse convulsivă, varicelă, baciloză) creează condiţii de teren prielnice pentru formele mai severe sau mai prelungite de stafilodermii. În condiţiile unui teren deficitar, infecţiile stafilococice cutanate îmbracă forme severe şi pot constitui punctul de plecare al unor complicaţii de deosebită gravitate.

Dintre cele mai de temut complicaţii, citäm: tromboza sinusului cavernos, tromboflebita sinusurilor laterale, septicemia, care pot apărea în special după o furunculoză malignă a feţei şi buzei superioare. Nu rareori o stafilodermie pe un teren deficitar reprezintă punctul de plecare al unei stafilococii pleuropulmonare, pneumopatie supraacută cu septicemie fulminantă şi o mare mortalitate la copiii mici. Pulmonar, mai pot apărea bronhopneumonii, urmate de abcese pulmonare, empieme, pleurezie purulentă.

Osteomielita acută stafilococică, infecţie hematogenă a osului produsă de stafilococul auriu hemolitic, este o complicaţie pornită de la poarta de intrare cutanată. Trecînd în torentul circulator, stafilococii sînt reţinuţi în sinusurile venoase ale osului, unde dau naştere procesului de osteomielită acută. Cazurile sînt mai frecvente la sugari şi nou-născuţi.

Printre complicaţiile digestive ale infecţiei stafilococice, amintim sindromul toxicoseptic holeriform al enteritelor cu stafilococi rezistenţi, la bolnavi trataţi *per os* cu antibiotice.

Otita medie supurată poate fi secundară unei stafilococii cutanate, putînd evolua către o otoantrită, otomastoidită şi, în sfîrşit, spre meningită. Propagarea se face pe cale sanguină, manifestările fiind semnalate mai ales la sugari şi nou-născuţi. Calea limfatică de propagare a infecţiei este pusă la îndoială de unii autori, iar calea conductului auditiv extern este mai rară.

Alte complicaţii: flebite, endocardite, perinefrite, septicemii, cu evoluţie trenantă, acută sau supraacută.

În afara unor forme cutanate grave, pe care le vom descrie mai jos şi a complicaţiilor rare şi severe, enumerate mai sus, prognosticul celor mai multe stafilococii cutanate este favorabil.

Modificări de ordin general induse de infecţiile stafilococice cutanate. Infecţiile stafilococice cutanate mai profunde şi prelungite au un răsunet asupra economiei generale: accelerarea V.S.H., creşterea numărului polimorfonuclearelor neutrofile, modificări ale spectrului electroforetic cu creşterea alfa- şi gammaglobulinelor etc. Apar şi anticorpi antitoxinici, antistafilolizine, antistafilokinaze, antihialuronidaza, fapt care nu traduce întotdeauna instalarea unei stări de apărare a organismului, capabilă a jugula procesul infecţios, aceştia fiind anticorpi „de prezenţă", martori ai efectului anticorpostimulator al germenilor.

Clasificarea stafilocociilor cutanate. Cele mai multe stafilodermii sînt datorite unei infecţii exogene, prin pătrunderea germenilor patogeni pe calea reprezentată de punctele slabe ale cuirasei cutanate, adică prin foliculii pilosebacei şi orificiile glandelor sudoripare. Pătrunderea exogenă se mai poate realiza şi prin efracţie, prin microtraumatisme fizice sau chimice, capabile să creeze soluţii de continuitate, ce depăşesc bariera straturilor superficiale epi-

Scanned with OKEN Scanner

dermice. Manifestări stafilococice cutanate pot apărea, desigur, foarte rar, şi pe cale hematogenă, dintr-un focar extracutanat (infecţii endogene).

Din punctul de vedere al sistematizării pe criterii morfoclinice şi fiziopatologice, stafilocociile se clasifică astfel:

1. *Stafilocociile pilosebacee*: foliculite superficiale acute; foliculite profunde acute şi subacute; perifoliculite. În ostiul folicular, stafilococii pot întîlni condiţii favorizante pentru exacerbarea virulenţei lor (căldură, umiditate, pH).

2. *Stafilocociile glandelor sudoripare.* Orificiile excretorii ale glandelor sudoripare reprezintă o a doua cale prin care stafilococii patogeni pot infecta organul cutanat. Pot fi interesate glandele apocrine (hidrosadenita), iar la sugar cele eccrine (abcesele multiple ale sugarilor).

3. *Stafilococii ale pielii glabre.* Diverse forme de piodermite vegetante, botriomicom etc. Stafilococii patogeni sînt capabili să creeze porţi de intrare artificiale la suprafaţa epidermului ca şi streptococii, graţie echipamentului enzimatic proteolitic pe care îl posedă.

Forme clinice de stafilococii cutanate ce pun probleme de urgenţă

În cadrul formelor acute, care ridică problema unui tratament imediat, vom acorda atenţia cuvenită foliculitelor acute stafilococice, insistînd îndeosebi asupra perifoliculitelor şi cu precădere asupra furunculului antracoid şi furunculozei maligne a feţei şi buzei superioare. Vom descrie şi piodermitele stafilococice ale glandelor sudoripare: hidrosadenita supurată a adultului şi, cu atenţie deosebită, abcesele multiple ale sugarului, stafilococie cutanată în care, dacă nu se intervine la timp, apare pericolul unei septicemii, de temut la copii. Printre formele rare de stafilodermii deosebit de severe citäm: piodermita vegetantă generalizată Hallopeau care, prin prognosticul rezervat, merită să fie descrisă la acest capitol; de asemenea paniculita necrotizantă stafilococică, forma de stafilococie extrem de gravă, gangrenoasă, întîlnită îndeosebi la sugari şi copii atrepsici.

O formă de stafilococie malignă este dermita erizipeloidă stafilococică, cu prognostic rezervat altă dată.

Flegmonul este o piodermită serioasă, provocată în general de stafilococ.

În ce priveşte eritrodermia Ritter von Rittersheim, încadrată de autorii englezi în grupul stafilocociilor cutanate, noi îi vom acordà o descriere mai detaliată în capitolul de „eritrodemii acute", iar unele aspecte sînt relevate în cadrul sindromului Lyell.

Foliculitele stafilococice îmbracă mai multe aspecte clinice, în funcţie de profunzimea şi evoluţia procesului inflamator.

Foliculitele stafilococice superficiale, denumite şi impetigo Bockart, cu sediul în ostiul folicular, se caracterizează prin pustule emisferice cît un bob de mazăre, înconjurate de un halou roşu, pustule ce se usucă şi se transformă în cîteva zile în cruste. Se întîlnesc la cei care transpiră abundent, la seboreici, în jurul arsurilor şi plăgilor după aplicarea îndelungată de pansamente umede.

Dacă această formă de infecţie stafilococică rămîne limitată, nu pune probleme deosebite, vindecîndu-se numai printr-un tratament local. În unele cazuri

Scanned with OKEN Scanner

însă, stafilococii se propagă în profunzimea foliculului, insinuîndu-se între firul de păr şi peretele folicular şi de acolo mai departe prin efracţie, prin necrozarea acestuia din urmă, în ţesutul conjunctiv perifolicular, provocînd apariţia de furuncule simple, furuncule antracoide, sau chiar abcese şi flegmoane.

Foliculitele acute profunde constituie veritabile abcese cu un focar superficial (ostiofoliculite) şi unul mai profund. Ele se caracterizează prin întinderea procesului supurativ în profunzime, în jurul său formîndu-se şi un infiltrat celular. Leziunea se poate resorbi lent, fără evacuare de puroi. În unele cazuri, procesul supurativ se întinde în lărgime şi duce la formarea unui abces dermic sau subcutanat. Abcesele dermice au adesea o evoluţie torpidă (abcese reci stafilococice) şi pot persista luni de zile. În forma sa acută, foliculita profundă stafilococică se observă la nivelul genelor (orjelet) sau al narinelor.

Foliculita stafilococică narinară favorizată de o rinită cronică, de scărpinatul în nas, poate prezenta pericolul de a evolua în profunzime spre un furuncul grav al acestei regiuni.

Perifoliculitele. Furunculul este o foliculită profundă necrozantă tradusă printr-un proces inflamator supurativ, care nu se limitează numai la foliculul pilosebaceu, inclusiv glanda sebacee, ci interesează atît ţesutul conjunctiv perifolicular, cît şi ţesutul adipos subcutanat, întinzîndu-se şi la foliculii pilosebacei adiacenţi.

Furunculul este întotdeauna datorit unei infectări a foliculului pilosebaceu prin stafilococul auriu hemolitic, dar centrul abcesului nu se găseşte în folicul, ci în ţesutul perifolicular. Simptomul precursor este adesea un prurit circumscris, după care apare o mică pustulă, ca apoi să se constituie furunculul, tumefacţie roşietică-violacee, infiltrativă, dureroasă, de mărimi variabile. Fenomenele congestive sînt datorite eliberării unor substanţe vasoreactive, în categoria cărora intră mai toţi produşii toxici ai stafilococului patogen care se înmulţeşte progresiv la acest nivel. Ca urmare a vasodilataţiei şi apoi a creşterii permeabilităţii vasculare, la care participă fermenţii secretaţi de germenii respectivi (lizine, kinază, hialuronidază), se produc fenomene edematoexsudative. Ca rezultat al reacţiei de apărare antimicrobiană a tegumentului are loc un aflux de leucocite polinucleare, care fagocitează germenii. În lupta lor cu aceştia, un număr foarte mare dintre leucocite suferă un proces de degenerare sub influenţa leucocidinei, devenind astfel celule de puroi. Pe măsura dezvoltării infecţiei, se produc fenomene de necroză, de coagulare şi liză a ţesuturilor cutanate invadate, determinate de toxina dermonecrozantă, de coagulază şi de fibrinolizină.

Pe plan clinic, aceste fenomene se evidenţiază după 6—7 zile printr-o necroză centrală a ţesuturilor (burbionul) şi apariţia unei colecţii purulente, care se scurge printr-un orificiu rămas după spargerea unei pustule superficiale centrale. Prin acest orificiu se elimină şi dopul necrotic central, de culoare cenuşie, care nu este altceva decît burbionul. În urma proceselor inflamator-supurative rămîne o ulceraţie, care se vindecă cu cicatrizare.

Furunculul se întovărăşeşte frecvent de limfangită regională cu limfadenită satelită dureroasă şi de febră.

Furunculele pot apărea în orice teritorii cutanate care prezintă foliculi pilosebacei, deci peste tot tegumentul, în afara palmelor şi plantelor. Se întîlnesc mai adesea în regiunile descoperite, supuse iritaţiilor şi contaminărilor,

Scanned with OKEN Scanner

şi unde foliculii pilosebacei sînt mai mari (faţa dorsală a mîinilor, antebraţe, coapse, faţă, ceafă etc.).

În afara furunculului unic, care evoluează benign şi se vindecă spontan în cîteva zile, *furunculoza* apare ca o veritabilă boală cu caracter recidivant, cu succesiunea leziunilor în timp îndelungat. Sînt predispuşi cei debilitaţi, surmenaţi, subiecţii atinşi de o afecţiune de metabolism ca diabetul sau de un sindrom de carenţă în anticorpi.

Furunculul antracoid este constituit dintr-un aglomerat sau agregat de furunculi, de dimensiuni enorme, localizat de preferinţă la ceafă şi pe spate. El se produce prin infectarea simultană a mai multor foliculi pilosebacei sau prin transmiterea infecţiei din aproape în aproape. Furunculul antracoid începe prin placarde inflamatorii infiltrate, indurate, foarte dureroase, care confluează şi ajung, în final, la necroza difuză a ţesuturilor profunde, inclusiv ţesutul adipos şi fascia. O altă caracteristică a furunculului antracoid este apariţia unor orificii multiple „în stropitoare", prin care se elimină puroiul şi burbioanele. Desigur, cînd necroza este difuză, ţesutul sfacelat se elimină în masă, lăsînd o ulceraţie anfractuoasă (fig. 1). Această infecţie stafilococică gravă tinde a se transforma în flegmon. Se însoţeşte de o stare generală foarte alterată, durerea, frisonul, febra ridicată fiind constante. Se asociază o limfangită şi limfadenită dureroasă. Coexistenţa furunculului antracoid cu diabetul este destul de frecventă. Pacienţii pot prezenta deficite imunitare, stări de caşexie, avitaminoze etc. Evoluţia este gravă, uneori letală.

Diagnosticul diferenţial se face cu pustula malignă, care nu este însă dureroasă, dar prezintă în schimb un edem regional mai puternic. Leziunea se acoperă de o crustă de culoare neagră, cu localizare centrală, înconjurată de un

Fig. 1 — *Furuncul antracoid al cefei.*

Scanned with OKEN Scanner

inel de vezicule clare. Examenul bacteriologic pune în evidenţă bacteridia cărbunoasă.

Stafilococia malignă a feţei este un furuncul al buzei superioare, şanţului nazogenian şi nasului, sau chiar al întregii feţe, formă clinică de cea mai mare gravitate prin localizarea şi complicaţiile la care poate da naştere.

Această gravă manifestare stafilococică prezintă o tendinţă spre edem important al feţei şi spre o expansiune flegmonoasă, mai puţin spre necroză (fig. 2). Se însoţeşte de o stare generală profund alterată, de febră, frison şi poate duce la complicaţii redutabile prin posibilitatea propagării infecţiei spre sinusurile laterale, unde provoacă tromboflebite, cu septicemie consecutivă, care poate avea un prognostic din cele mai severe, chiar acum în era antibioticelor.

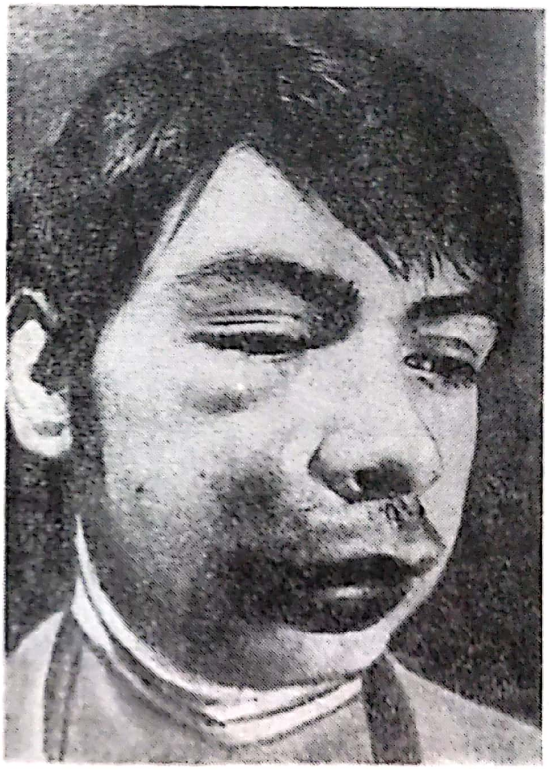


Fig. 2 — *Furunculoză malignă a feţei.*

Sinusurile cavernoase pot fi de asemenea afectate, tromboza lor realizîndu-se prin vena angulară şi oftalmică, fenomen ce se anunţă prin chemosis conjunctival, simptomatologie nervoasă, frison şi mare ascensiune febrilă. Trebuie avut în vedere că se poate produce şi o tromboză a venei jugulare prin vena facială. Preîntîmpinarea acestor complicaţii foarte grave se poate realiza printr-o antibioterapie masivă, adecvată infecţiei respective.

Hidrosadenita supurativă a adultului sau apocrinita supurativă este o infecţie stafilococică care interesează glandele sudoripare apocrine, întîlnindu-se în mod obişnuit la adult, în regiunea axilară, uni- sau bilateral (abces tuberos al axilei), uneori pe areola mamelonului şi în regiunile anogenitală, perineală, numai aceste zone oferind condiţii anatomice propice acestei piodermite. Frecarea datorită îmbrăcămintei, raderea perilor, ca şi transpiraţia excesivă favorizează apariţia infecţiei. Manifestarea clinică începe prin nodozităţi inflamatorii indurate, izolate sau conglomerate, roşii, dureroase, mai mult sau mai puţin superficiale, care cresc în volum şi se infiltrează în profunzime, putînd atinge dimensiunea unei cireşe sau nuci. Ele nu întîrzie a se reliefa în suprafaţă, se ramolesc şi abcedează în partea centrală, lăsînd să se scurgă un puroi cremos, fără sfacele.

Prin autoinoculări, infecţia poate interesa şi alte glande, evoluţia hidrosadenitei prelungindu-se astfel săptămîni şi luni. În aceste cazuri, leziunile sînt multiple şi se găsesc în stadii diferite de evoluţie. Durerile, mai ales la mişcările braţelor, sînt considerabile. Recidivele sînt posibile.

Abcesele multiple ale glandelor sudoripare ecrine ale nou-născuţilor şi sugarilor, denumite şi porita sau miliaria roşie stafilococică a sugarilor, se întîlnesc cu precădere la copiii debilitaţi, anemici, la nou-născuţi, a căror rezistenţă

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 3 — *Abcese multiple la un copil.*

Fig. 4 — *Stafilococie cutanată necrotizantă malignă.*

Scanned with OKEN Scanner

este diminuată prin denutriţie (diaree cronică) sau diverse boli cu consecinţe anergizante. Această stafilococie cutanată începe sub forma unor noduli inflamatori, cît un bob de mazăre, situaţi la nivelul dermului, sau mai profunzi, cît o alună, putînd evolua sub forma unei infiltraţii furunculoide ce abcedează fără a produce burbion (fig. 3). Localizările de predilecţie sînt: pielea capului şi în special partea posterioară a craniului, spatele, fesele etc., alteori întreg tegumentul. Fără o îngrijire corespunzătoare, generală şi locală, se poate produce o septicemie stafilococică, de temut pentru aceşti copii. Dat fiind starea de anergie şi hiporeactivitate a acestor sugari, starea lor generală apare de obicei puţin atinsă, iar febra nu este constantă.

Stafilococia cutanată necrotizantă malignă sau paniculita acută necrotizantă stafilococică, este o stafilodermie rar întîlnită, dar foarte gravă, ce apare la copii debilitaţi, în primele 15 zile de viaţă. Clinic, se caracterizează printr-un placard roşu, infiltrativ, cu tendinţă la extindere rapidă, procesul infecţios stafilococic ducînd în final la o necroză întinsă a ţesuturilor, inclusiv a panniculului adipos subcutanat. Se localizează pe trunchi, ca şi pe membre (fig. 4).

Dermita stafilococică erizipeloidă. Stafilococul este capabil de a determina dermite acute în plăci al căror aspect reproduce pe cel al erizipelului, dar fără burelet periferic. Pielea este roşie, violacee, întinsă, infiltrată. Este una din manifestările stafilococice grave. Prognosticul era altădată rezervat. Antibioterapia în doze corespunzătoare, în funcţie de antibiogramă, duce la salvarea bolnavilor.

Flegmonul este o piodermită serioasă, cauzată cel mai adesea de stafilococ, mai rar de alţi germeni. Apare în urma unei plăgi infectate, a unui chist sebaceu prin retenţie infectat etc. Inflamaţia flegmonoasă este situată de obicei în hipoderm şi poate să se întindă la derm, la aponevroză şi la muşchi.

Flegmonul se prezintă iniţial ca o infiltraţie eritematoasă, indurată şi circumscrisă, cu margini rău limitate.

El progresează rapid şi tinde să formeze un abces în profunzime; flegmonul se însoţeşte de febră, stare generală foarte alterată, şi dă limfangită regională şi limfadenită dureroasă.

Dacă se deschide într-un vas, flegmonul poate să provoace brusc o septicemie foarte gravă.

Piodermita vegetantă generalizată descrisă de Hallopeau, formă foarte rară, întîlnită mai ales la copii, se manifestă prin numeroase placarde, rotund-ovalare, proeminente, papilomatoase, vegetante şi supurative, diseminate pe trunchi şi membre, izolate sau confluate, realizînd mari plăci cu margini policiclice. Această formă se însoţeşte de stare generală alterată, febră 38—39°, astenie, inapetenţă, adesea de rectocolită ulcerohemoragică, asociere insuficient elucidată pe plan patogenic şi, uneori, de endocardită etc. Evoluţia prezintă perioade de acalmie şi exacerbări, care duc la extinderea leziunilor cutanate şi la agravarea fenomenelor generale. Boala se poate vindeca după o lungă evoluţie, dar există şi cazuri fatale.

Scanned with OKEN Scanner

În scopul precizării diagnosticului şi al investigării complexe a terenului, ca şi a modului de evoluţie a manifestării stafilococice, se practică o serie de examene de laborator specifice sau nespecifice.

Metode specifice. Diagnosticul de laborator al infecţiilor stafilococice cutanate este în esenţă un diagnostic bacteriologic, bazat pe izolarea germenilor din produsele patologice. Un prim examen din leziuni îl reprezintă efectuarea *frotiurilor direct din puroi*, care se fixează şi colorează prin metoda Gram, punînd în evidenţă cocii caracteristici grampozitivi. Mult mai utile sînt însămînţările pe geloză sau geloză-sînge.

Luînd în considerare manifestările foarte variate ale stafilococilor, de la saprofitismul cel mai larg la parazitismul cel mai strict, nu este suficient a izola stafilococul dintr-un produs patologic pentru a-l eticheta drept agent cauzal al infecţiei respective, ci este necesar să se stabilească şi potenţialul său patogenic prin teste *in vitro* şi *in vivo*.

Recoltarea produselor în vederea diagnosticului bacteriologic trebuie să se facă cu toată atenţia, evitîndu-se contaminarea cu stafilococi din mediul extern. Puroiul din leziunile deschise se va recolta cu ajutorul unor tampoane sterilizate în prealabil. Puroiul din abcesele nedeschise se extrage cu seringa sterilă, după ce s-a aseptizat suprafaţa cutanată a regiunii respective. Produsul recoltat va fi introdus într-o eprubetă sterilă. Pentru efectuarea *hemoculturii*, sîngele se recoltează cu ajutorul unui ac steril adaptat la un balon de sticlă, în care se află mediul de cultură, prin puncţie venoasă, la nivelul plicii cotului. *Însămînţările pe mediile de cultură* se fac în raport cu natura puroiului: dacă puroiul provine dintr-un abces nedeschis, însămînţarea se face pe bulion şi pe geloză; dacă puroiul provine dintr-un abces deschis, deci cu floră secundară, trebuie folosite medii de îmbogăţire şi de izolare hiperclorurate (Chapman), care permit izolarea stafilococului în stare pură, majoritatea celorlalţi germeni microbieni netolerînd cantităţi mari de sare la mediul de cultură.

În ce priveşte caracterele de patogenitate prin *teste in vitro*, se obişnuieşte a se efectua testul de coagulare, care se bazează pe proprietatea stafilococilor de a coagula plasma umană, de iepure sau de cal. Stafilococul nepatogen şi ceilalţi microbi nu coagulează plasma sanguină. Majoritatea autorilor consideră *capacitatea de coagulare a plasmei* ca unul din testele cele mai importante de stabilire a caracterului de patogenitate *in vitro* a stafilococului. Cercetarea patogenităţii *in vitro* se mai realizează şi prin aprecierea producţiei de pigment pe geloză 2% şi ser de bou coagulat. După 48 de ore şi la temperatura de 22—25°C, apare pigmentul.

Patogenitatea se mai apreciază şi după *capacitatea de hemoliză* a germenului pe geloză-sînge.

In vivo, activitatea dermonecrotică a stafilococului se evidenţiază prin *inocularea intradermică la iepure sau cobai* a unui filtrat de cultură de stafilococ, cu producerea consecutivă a unei zone de necroză la locul de inoculare.

Anticorpii de tip antistafilolizine, antistafilokinaza, antihialuronidaza, antiaglutinine, apar mai ales în stafilocociile cronice recidivante.

Determinarea sensibilităţii la antibiotice şi chimioterapice. Antibiograma dă indicaţii preţioase asupra sensibilităţii germenului *in vitro* faţă de antibiotice

Scanned with OKEN Scanner

și chimioterapice. Are avantajul că, pe de o parte ne indică antibioticul cel mai activ față de microbul testat, iar pe de altă parte ne permite o asociere judicioasă a mai multor chimioterapice sau antibiotice cu acțiunea cea mai selectivă.

Folosirea în terapeutica antiinfecțioasă a unui număr mereu crescînd de antibiotice, în condiții nu întotdeauna judicioase și în doze subbacteriostatice, a determinat apariția fenomenelor de rezistență la antibiotice și chimioterapice.

Faptul că rezistența cîștigată la antibiotice este un atribut de tulpină și nu de specie, face obligatorie determinarea sensibilității la antibiotice și chimioterapice a germenului izolat înaintea administrării tratamentului antiinfecțios. Dezavantajele antibiogramei constau în faptul că necesită 18—24 ore interval pentru aprecierea rezultatelor testării, precum și în aceea că rezultatele sensibilității *in vitro* nu se suprapun întrutotul cu cele ale sensibilității *in vivo*. Pentru aceasta, rezultatele antibiogramei trebuie considerate de ordin calitativ, ele arătînd orientativ gradul de sensibilitate *in vitro* al unei tulpini.

Ca **mijloace nespecifice de laborator**, folosite curent în investigarea pacienților cu infecții microbiene, se utilizează V.S.H., leucograma, examenul sumar de urină. V.S.H. reprezintă un semn al persistenței procesului inflamator și este dependentă de o serie de factori ca modificările fibrinogenului sau ale proteinogramei. Pentru depistarea infecțiilor de focar este necesar a se face examenul ORL, stomatologic etc.

Tratamentul stafilocociilor cutanate severe și foarte grave

Tratamentul infecțiilor stafilococice trebuie condus cu mult discernămînt, fapt ce presupune o bună cunoaștere a patologiei stafilococilor, un perspicace examen clinic și de laborator cu determinarea sensibilității germenilor la antibiotice și cunoașterea farmacologiei diverselor antibiotice pe care le avem la dispoziție. În efectuarea acestui tratament. trebuie să se ia în considerare nu numai momentul actual, ci și viitorul bolnavului, prognosticul mai îndepărtat, aspectul antiepidemic și profilactic al viitoarelor infecții ce se pot produce la contacți.

Infecțiile stafilococice din ce în ce mai frecvent datorite unor tulpini de stafilococi „de spital", rezistente la antibioticele uzuale, reprezintă o problemă din cele mai dificile ale terapiei cu antibiotice.

Trebuie arătat că la toți bolnavii cu stafilococii cutanate cu caracter mai benign, mai ales dacă fac parte din sectorul sanitar, este contraindicată formal utilizarea de antibiotice „de rezervă" de tipul eritromicinei, carbomicinei, oleandomicinei, spiramicinei, stafilomicinei, novobiocinei, vancomicinei etc., întrucît determină în spitale răspîndirea de stafilococi rezistenți la aceste antibiotice.

Ca atare, orice abuz de antibiotice este proscris în piodermitele stafilococice din cauza riscului de a se creea tulpini rezistente. În infecțiile ușoare se poate recurge la tratamentul local sau la amestecul de sulfametozaxol+trimetoprim (Septrin) (Balș).

Scanned with OKEN Scanner

Antibioterapia generală este obligatoriu indicată în toate cazurile de infecţii stafilococice cutanate severe şi foarte grave, în manifestări cu leziuni multiple întinse, cu tendinţă la extindere şi însoţite de alterarea stării generale, la diabetici şi debilitaţi la care există riscul diseminării septicemice. Astfel, antibioterapia trebuie obligatoriu instituită în furunculele buzei superioare, ale nasului şi regiunii periorbitare, în furunculele antracoide, în paniculita necrotizantă stafilococică, în flegmoane, în abcesele multiple ale sugarului, în dermita erizipelatoidă stafilococică etc. Ea are indicaţie şi în manifestări precum: hidrosadenita, furunculoza recidivantă, atunci cînd leziunile sînt mai extinse, asociate cu reacţie generală şi cînd evoluează pe un teren deficitar, hiporeactiv.

În ce priveşte alegerea antibioticului, în tratamentul diferitelor stafilococii cutanate este recomandabilă, pe cît posibil, izolarea germenului şi efectuarea antibiogramei, instituirea terapiei făcîndu-se în funcţie de indicaţiile acesteia.

Dacă gravitatea cazului nu permite aşteptarea rezultatului (sau dacă efectuarea antibiogramei nu este posibilă), se va institui un tratament înainte de a avea rezultatele antibiogramei.

Urgenţa tratamentului este determinată de viteza extinderii procesului morbid, de faptul că aceşti germeni au tendinţa de a produce rapid necroză şi mici tromboflebite, care pot constitui focare periculoase de persistenţă şi diseminare a infecţiei (Balş).

În asemenea situaţii grave, trebuie început tratamentul cu doze mari de eritomicină, asociată cu penicilină G sau una dintre penicilinele semisintetice: meticilină, cloxacilină etc. şi novobiocină. Ulterior, vor fi luate în considerare rezultatele antibiogramei executate cu stafilococul izolat din leziunile pacientului. Dintre antibioticele care *in vitro* se arată active, se va alege desigur acel antibiotic care în cazul bolnavului respectiv are cele mai multe şanse să fie eficient. În general, se face un tratament cu un singur antibiotic sau cu două şi numai în cazul în care nu s-a executat antibiograma se recurge la un amestec de mai multe antibiotice, fiecare în dozele terapeutice corespunzătoare, în speranţa că unul din ele va fi activ împotriva infecţiei. În tratamentele prelungite, se recurge la asocieri de mai multe antibiotice pentru a întîrzia creearea de tulpini rezistente. Dacă printre antibioticele active *in vitro* asupra stafilococului izolat de la pacient se găseşte şi penicilina, aceasta va fi preferată în calitate de antibiotic de elecţie (pentru tulpinile beta-lactamazonegative), în speţă penicilină G în doze de 1 200 000 U.I. — 3 200 000 U.I. şi chiar 10 000 000 U.I. intramuscular sau intravenos în 24 de ore.

În cazul în care stafilococii sînt sau devin beta-lactamazopozitivi, şi ca atare rezistenţi faţă de penicilina G, fapt datorat cel mai adesea pencilinazei secretate de stafilococ, se vor administra alte antibiotice, desigur după efectuarea antibiogramei, pe cît posibil repetată, dată fiind marea variabilitate a stafilococilor faţă de antibiotice.

M. Balş arată că în asemenea cazuri se recurge la penicilinele semisintetice şi cefalosporine (meticilina, cloxacilina etc.) sau la alte antibiotice de rezervă, macrolide, oligozaharide sau aminoglicozide (kanamicina, gentamicina), la false macrolide (lincomicina, pristinamicina) sau eventual la novobio-

Scanned with OKEN Scanner

cină, acestea din urmă singure sau în asocieri pentru a întîrzia instalarea rezistenţei.

În mod excepţional, se recurge la antistafilococice de excepţie, foarte active, dar a căror utilizare largă este contraindicată sau dificilă, precum rifampicina, la care se instalează rapid rezistenţa, fucidina sau acidul fucidic, vancomicina sau la lisostafină, o enzimă în experimentare, izolată dintr-un stafilococ special, care are o foarte intensă acţiune litică faţă de toţi stafilococii sensibili sau rezistenţi la penicilină sau alte antibiotice. Redăm mai jos succint principalele antibiotice de rezervă şi de excepţie, cu proprietăţile şi dozele de utilizare.

Cloxacilina este unul dintre cele mai active antibiotice pe stafilococii penicilinazopozitivi. Se administrează pe cale orală 1—3—4 g/24 ore în pize la 6 ore; pe cale i. m. 1—2—3 g/24 ore în injecţii la 4—8 ore interval sau în injecţii i. v. 1—2—3 g/24 ore făcute la 8—12 ore interval sau în perfuzii continui. La copii se administrează în doze de 300 mg/24 ore/kilocorp.

Meticilina, mai puţin activă pe stafilococ decît cloxacilina, se administrează în doze mari i. m. sau i. v., 4—6 g/zi şi chiar mai mult pînă la 12 g/24 ore. La copii, doza este de 100—200 mg/kilocorp în 24 ore. Poate da sensibilizări, febră medicamentoasă, atingeri renale.

Oxacilina se administrează *per os* 2—3—6 g/24 ore la 6—8 ore interval; i. m. sau i. v., 1—6 g/24 ore, respectiv la 4—8 ore sau i. v. la 8—12 ore sau în perfuzie continuă. Este foarte activă în asocierile infecţioase strepto-stafilococice. La copii se va da în doze de 40—100 mg/kilocorp/24 ore.

Ampicilina, spre deosebire de celelalte peniciline semisintetice, este inactivată de pencilinaza stafilococică. Este mai puţin activă decît penicilina G, dar mai activă decît tetraciclina şi cloramfenicolul în tratamentul stafilocociilor.

Se administrează *per os* 1—6—10 g/zi, rezistînd la acţiunea acizilor, sau i. m. 1—8 g/zi ca şi i. v. La copii se dau 50—400 mg/kilocorp în 24 ore. Poate produce albuminurie.

Eritromicina. În infecţiile cutanate stafilococice rezistente, în care penicilina şi alte antibiotice uzuale nu sînt active *in vitro* sau *in vivo*, se poate recurge la antibioticele de rezervă din grupa macrolidelor din care fac parte: eritromicina, oleandomicina, carbomicina, primul amintit fiind cel mai utilizat şi eficient antibiotic din acest grup în infecţiile de acest gen.

Eritromicina are un spectru asemănător dar mai larg ca al penicilinei, de asemenea o acţiune sinergică cu aceasta, cu care se poate asocia în terapie. Este foarte activă pe majoritatea tulpinilor de coci grampozitivi (stafilococi, streptococi, enterococi etc.).

Astăzi, utilizarea ei, ca şi a altor antibiotice de rezervă, este foarte curentă, deoarece infecţiile stafilococice se datoresc din ce în ce mai frecvent unor „tulpini de spital", rezistente la antibioticele uzuale. Calea de administrare obişnuită este calea orală în drajeuri în 4 prize, 2—3—4 g/24 ore (30—50 mg/kilocorp/24 ore) doză medie, iar la copii 20—60 mg/kilocorp/24 ore. Drajeurile se înghit odată cu alimentele. Se asociază cu penicilina în doze mari — 3—5 milioane pe zi —, la adult, în forme de stafilococie severă cu stare toxemică. În cazurile foarte grave sau în cele care există contraindicaţii pentru administrarea orală, eritromicina va fi introdusă pe cale i. v. sub forma de lactobionat

Scanned with OKEN Scanner

de eritromicină, ambalată în flacoane de 300 mg, utilizînd ca solvent apa distilată şi soluţii glucozate, dar nu soluţii saline în care precipită.

Se va prepara o soluţie-mamă 5% adăugînd în flacon 6 ml apă distilată (respectiv 50 mg/ml). Pentru administrarea i. v., soluţia-mamă se va dilua pînă la 1% respectiv cu 4 volume de soluţie glucozată izotonică, injectînd lent în decurs de 5 minute. Doza în 24 de ore; 2—5 mg/kilocorp la fiecare 8—12 ore (total 300—1 000 mg/24 ore).

În formele grave, este preferabilă administrarea în perfuzii lente, diluînd soluţia-mamă în 250—500 ml dextroză 5%. Administrarea i. v. este uneori iritantă pentru endovenă şi dureroasă. Calea i. m. este dureroasă şi nu poate fi utilizată decît excepţional, pentru cantităţi mici.

Macrolidele sînt antibiotice relativ stabile, de obicei numai bacteriostatice, bine tolerate, rar alergizante şi foarte puţin toxice.

Avînd în vedere posibilitatea de selecţionare de tulpini rezistente la eritromicină, se recomandă, în general, restrîngerea administrării de eritromicină, prescriind-o pe cît posibil numai în cazuri selecţionate de tulpini rezistente la alte antibiotice şi sensibile la acest antibiotic „de rezervă" întrucît rezistenţa faţă de eritromicină poate apărea destul de uşor şi repede, uneori brusc în timpul tratamentului.

Spiramicina (rovamicina) este tot un antibiotic de rezervă, cu un spectru restrîns, asemănător eritromicinei, ceva mai puţin activă decît aceasta şi oleandomicina. Prezintă însă avantajul unei toleranţe digestive foarte bune şi o absorbţie, o difuziune şi o concentraţie tisulară superioare.

Este indicată în infecţiile stafilococice rezistente la penicilină, deşi rezistenţa se poate instala repede.

Sinergistinele — tip pristinamicina (Pyostacine) — constituie o clasă de substanţe compuse dintr-un amestec de două sau mai multe antibiotice bacteriostatice înrudite, greu separabile, care au spectru antimicrobian şi însuşiri farmacologice asemănătoare, potenţîndu-se reciproc. Au efect sinergic, deseori bactericid, astfel încît pot fi utilizate în practică ca substanţe unice: pristinamicina, stafilomicina, sinergistina etc. Au o activitate stafilococică foarte marcată, fiind active şi pe alţi coci grampozitivi, ca şi pe neisserii.

Pristinamicina sau *Pyostacine* reprezintă unul din excelentele antibiotice de rezervă în infecţiile stafilococice cu germeni rezistenţi la alte antibiotice. Este foarte bine suportată pe cale orală, chiar timp îndelungat. Administrate concomitent, Pyostacine şi eritromicina pot avea efecte sinergice. Rezistenţa la pristinamicină se instalează foarte încet şi este deseori încrucişată cu macrolidele.

Posologie: 2—4 g/24 ore, în 4—6 prize, ingerate odată cu alimentele, sub formă de capsule de 250 mg. La copii, în medie 50—100 mg/kilocorp, în 4—6 prize în 24 de ore (0,50—2 g în raport cu greutatea). La copiii mici şi sugari, capsulele vor fi dizolvate în puţin lapte sau apă îndulcită. Pristinamicina poate fi administrată în cure lungi, 10—30—40 zile.

Numai 10% din tulpinile de stafilococ prezintă o rezistenţă naturală la pristinamicină.

Din grupul falselor macrolide, lincomicina (Lincocin) şi derivatul 7-cloro-7-dezoxilincomicina sau lindomicina (Dolcin) sînt bacteriostatice şi bacteri-

Scanned with OKEN Scanner

cide, cu indicaţii majore în infecţiile stafilococice rezistente şi la care rezistenţa se instalează relativ încet.

Lincomicina poate fi administrată *per os*, i. m. şi i. v., în doze foarte mari de 5—10 g/24 ore, în perfuzii continui timp de 5—10—20 zile. Oleandomicina pare mai eficace decît lincomicina, permiţînd avantajul unei absorbţii digestive mai complete şi obţinerea unui nivel sanguin mai ridicat după administrarea orală.

Rifampicinele. Rifampicina S. V. (administrare exclusiv perenterală) şi Sinerdolul nostru (administrare exclusiv orală), antibiotic antituberculos de mare însemnătate, are o acţiune şi faţă de stafilococii rezistenţi la alte antibiotice. Rezistenţa dobîndită se instalează repede. Asocierea altor antibiotice cu acţiune sinergică sau aditivă o întîrzie (eritromicina, novobiocin).

Posologie: 10—30 mg/kilocorp/24 ore (1—2 g), în capsule de 250 mg sau fiole a 125 şi 250 mg în 2—3 prize. La copiii sub 25 kg, doza zilnică este de 10—20 mg/kilocorp/24 ore, în două prize. Pe cale parenterală se administrează i. m. sau i. v.

Novobiocina (Novobiocin, Albomycin) este un antibiotic bacteriostatic şi, în concentraţii mari, bactericid, foarte activ pe stafilococi. Este indicată în infecţiile stafilococice cu tulpini rezistente la alte antibiotice, inclusiv la eritromicină. Este activ şi pe alţi coci grampozitivi, ca şi în infecţiile urinare cu *Proteus mirabilis*.

Utilizarea clinică a acestui antibiotic este redusă, uneori însă indispensabilă, mai ales în infecţiile stafilococice rezistente la peniciline şi eritromicină. Se administrează pe cale orală, i. m. şi i. v. şi produce niveluri sanguine utile. Este însă greu suportată, deoarece dă tulburări digestive, hematologice pe cele trei linii celulare, fenomene hepatotoxice cu icter, fapt pentru care tratamentul cu novobiocină trebuie să fie îndeaproape supravegheat şi scurt, nedepăşind 6—10 zile.

Posologia la adult este de 1—3 g/24 ore în 4 prize; la copii şi sugari se utilizează foarte puţin, deoarece poate da accidente foarte grave. Posedă efecte bacteriostatice aditive cu eritromicina şi sinergice cu penicilina, streptomicina şi tetraciclinele, cu care se poate asocia. În efectuarea antibiogramelor pentru stafilococii izolaţi din forme clinice grave, este necesar a se utiliza alături de eritromicină şi lincomicină, pristinamicină, rifampicină şi novobiocină.

Antibioticele din familia mare a oligozaharidelor, aminoglicozidelor şi a rudelor lor — grupul polimixinelor —, au o puternică activitate bacteriostatică şi bactericidă, şi un spectru larg care cuprinde şi stafilococii rezistenţi la penicilină.

Toate aceste antibiotice sînt toxice — neuro-, oto- şi nefrotoxice — şi periculoase la renali şi oligurici.

În consecinţă, în terapie nu trebuie asociate mai multe antibiotice din această familie, întrucît se însumează efectele toxice. Asocierea unui antibiotic din acest grup cu altul din grupul penicilinelor, are însă de obicei o acţiune sinergică sau aditivă. Din această familie, în care intră streptomicina, gentamicina, neomicina, framicetina, polimixinele etc., în stafilocociile rezistente se utilizează mai ales kanamicina.

Kanamicina se găseşte în fiole de 0,5 şi 1 g şi se administrează cîte 1—2 g/zi la adult, i. m. sau în perfuzii i. v., în cure ce nu trebuie să depăşească

Scanned with OKEN Scanner

7—14 zile, din cauza toxicității și a riscului de atingere a nervului auditiv. Rezistența stafilococilor la acest antibiotic se instalează lent.

Dintre antibioticele de utilizare excepțională vom aminti: fucidina (acidul fucidic), vancomicina, bacitracina, licostafina.

Fucidina (acidul fucidic) este un antibiotic steroid cu acțiune antistafilococică puternică. Este bacteriostatic și, în concentrații mai mari, devine bactericid. Are efect sinergic inconstant cu penicilina G, cu penicilinele semisintetice rezistente la beta-lactamază, cu macrolidele și novobiocina, putîndu-se observa uneori și un efect invers. Asocierea sinergică întîrzie instalarea rezistenței față de fucidină. Se administrează *per os* 3—6 g/24 ore, timp de 2—3 zile, dozele reducîndu-se apoi la 2 g/24 ore, întrucît se pot observa fenomene de acumulare, dat fiind eliminarea lentă a fucidinei, sub formă de produși inactivi, în cea mai mare parte prin bilă și scaun. Rareori administrarea orală produce greață, vărsături. La nevoie, se administrează și pe cale i. v., în perfuzii, dînd uneori iritații locale sau ușoară hemoliză. Nu poate fi administrat i. m. întrucît produce necroză locală. Indicația majoră a acidului fucidic o reprezintă infecțiile stafilococice grave cu rezistență sau alergie la penicilină și celelalte antibiotice.

Vancomicina este un atibiotic glicoproteic, bacteriostatic și bactericid, activ numai pe germeni grampozitivi. Singura sa indicație sînt infecțiile stafilococice foarte grave care nu pot fi tratate cu nici un alt antibiotic.

În ce privește administrarea, trebuie arătat că *per os* nu se absoarbe, iar i. m. este foarte dureroasă, încît nu se poate utiliza decît în perfuzii i. v. la 8—12 ore interval. Eliminarea se face lent. Tratamentul expune la acumulări periculoase, vancomicina fiind un antibiotic greu de suportat, nefrotoxic și ototoxic, care poate provoca tromboflebite și fenomene alergice.

Bacitracina, antibiotic bacteriostatic și bactericid, de utilizare preponderent locală, în focarele infecțioase, se poate folosi în mod excepțional și pe cale generală în infecțiile stafilococice rezistente la alte antibiotice. Administrarea i.m. este însă foarte dureroasă, iar pe cale orală se absoarbe foarte puțin. Este foarte nefrotoxic.

Lizostafina are o foarte puternică acțiune litică față de toți stafilococii sensibili sau rezistenți la antibiotice. Este o enzimă izolată dintr-un stafilococ special.

Se cunoaște că în diferitele infecții monoterapia are în general mai multe șanse să fie mai activă decît terapia asociată cu mai multe antibiotice din cauza antagonismelor și a incompatibilității lor, care variază de la o tulpină de stafilococ la alta. În acest sens, amintim antagonismul dintre peniciline și cefalosporine, pe de o parte și tetracicline, cloramfenicol sau rifampicina uneori chiar pristinamicina și macrolidele, pe de altă parte.

În infecțiile stafilococice grave, sistemice, unde tratamentul trebuie prelungit, pentru a evita sau întîrzia selecționarea de mutante rezistente, în infecțiile stafilococice severe mixte, la care se asociază un alt germen patogen, stafilococul fiind sensibil la un antibiotic și celălalt germen la altul sau atunci cînd în infecțiile stafilococice grave se începe tratamentul înainte de efectuarea antibiogramei, se vor asocia mai multe antibiotice și chimioterapice. Asocierea trebuie să fie sinergică, fiecare antibiotic să fie activ pe germenul în cauză, și să fie dat în doze terapeutice. Multe din asocierile utile în infecțiile stafilococice

Scanned with OKEN Scanner

le-am amintit. Mai amintim asocierea dintre penicilină (ampicilină) şi meticilină; oxacilina cu un oligozaharid (kanamicina) etc.

În tratamentul unei infecţii stafilococice cutanate severe, practicianul trebuie să aibe în vedere că flora stafilococică din spitale este rezistentă la penicilină în proporţie de 70—80% şi că 20—30% prezintă rezistenţe asociate la penicilină, tetraciclină, cloramfenicol, eritromicină şi streptomicină.

În stafilocociile cutanate, antibioterapia trebuie deci să se ghideze după gravitatea infecţiei şi sursa de infecţie, respectiv provenienţa germenului. Astfel, în cazul unei infecţii uşoare din afara spitalului, penicilina poate fi suficientă. În infecţiile mai serioase sau în cazurile în care poate fi vorba de o tulpină penicilinorezistentă, este recomandabil să se aplice tratament cu meticilină sau oxacilină sau o asociaţie din antibioticele menţionate. Îndată ce se obţin rezultatele antibiogramei, se administrează antibioticul indicat de aceasta.

Deşi s-au semnalat tulpini rezistente la oxacilină şi meticilină, acestea sînt deocamdată destul de rare. În cazul unei sensibilizări la penicilină şi la alte antibiotice uzuale, se foloseşte cefalosporina, vancomicina, lincomicina, active pe tulpinile de stafilococ rezistente la eritromicină, acidul fucidic, dar faţă de ele se poate instala mai uşor rezistenţa.

În tratamentul stărilor foarte grave de septicemie, se dau dozele maximale din antibioticele amintite, timp de 10—14 zile, continuîndu-se apoi cu doze mai mici încă timp de 2—3 săptămîni.

În ce priveşte *tetraciclina* şi *cloramfenicolul*, antibiotice exclusiv bacteriostatice, M. Balş arată că sînt de regulă contraindicate în infecţiile cu stafilococ şi streptococ, avînd acţiune mai slabă ca alte antibiotice.

Asocierea tetraciclinelor şi a cloramfenicolului cu penicilina este de regulă antagonistă.

Imunoterapia. Imunoterapia activă cu vaccin antistafilococic, anatoxina stafilococică, vaccin polimicrobian etc., reprezintă un tratament de durată şi se adresează în primul rînd stafilocociilor cronice recidivante.

În unele forme de stafilococii grave, septicemice, cu stafilococi rezistenţi la antibiotice, Sc. Longhin recomandă ser antistafilococic.

Gammaglobulinoterapia conferă o imunitate pasivă pentru 2—3 săptămîni. Este indicată în infecţiile grave cu stafilococi rezistenţi la antibiotice, la pacienţi care fac aceste procese în convalescenţă după boli energizante, la debilitaţi, la cei cu frecvente recidive şi la care se bănuieşte o a- sau hipoglobulinemie, îndeosebi la sugari cu abcese multiple. Se administrează la adult în total 5—10 fiole, iar la sugar 0,2 ml/kilocorip. i. m., la 2 zile.

Antidiabeticele. La bolnavii cu diabet, în afara regimului alimentar sărac în glucide, în funcţie de gravitatea bolii, se poate administra: insulină în doze de 10—20 U.I./24 ore; Tolbutamid (Diabetamid), sulfamidă hipoglicemiantă 1 g/24 ore, sau Meguan, antibiotic cu acţiune hipoglicemiantă periferică, cu efecte mai evidente în hiperglicemiile uşoare, în doză de 1,5 g/24 ore, 1 comprimat de 0,50 g după mese. Se mai pot utiliza vitamina B_1 cu acţiune uşor hipoglicemiantă, vitamina F cu acţiune antinecrotizantă în furuncule.

Ca *indicaţie generală*, în furunculele nasului şi buzei superioare, în furunculul antracoid etc., se recomandă desigur odihna la pat, hrană lichidă etc.

Scanned with OKEN Scanner

Terapia locală. În furuncul, în stadiul incipient, se fac tamponări cu tinctură de iod şi se poate utiliza roentgenterapie antiinflamatoare, 2—3 şedinţe a 50 r la 2 zile interval.

După constituirea furunculului şi colectare, se încearcă extragerea burbionului şi eliminarea conţinutului purulent. Deschiderea este preferabil să se facă prin electrocoagulare. Ulterior, se pot face spălături cu soluţii antiseptice diluate, tamponări cu soluţie de violet de genţiana 1%, aplicaţii de unguente sau pulberi cu antibiotice (neomicină, bacitracină). Pentru grăbirea eliminării ţesuturilor sfacelate se poate aplica alfachimotripsină.

În toate stafilocociile în care se produc necroze, sfacele, abcese şi colecţii purulente, ori de cîte ori este posibil, se va aplica excizie şi drenare chirurgicală. Evacuarea puroiului şi a ţesuturilor sfacelate şi drenarea corectă duce, în mod obişnuit, la vindecare. Trebuie să se evite cu grijă stoarcerea leziunilor inflamatorii, orice presiune, masajul violent, aceste manopere facilitînd diseminarea infecţiei prin mobilizarea microtrombusurilor. În hidrosadenită, unii autori practică roentgenterapia antiinflamatoare ca tratament abortiv. Dacă leziunile au început să colecteze, nodulii abcedaţi se deschid prin electrocoagulare; după exprimarea puroiului, abcesele vor fi tratate ca furunculele.

Bibliografie

ARBUTHNOTH J. P., KENT JANET, LYELL A., GENTELL — *Brit. J. Derm.*, 1972, *86*, Supl 8, 35.
BALŞ M. — Antibioticele, Ed. medicală, Bucureşti, 1965.
BALŞ M. — Terapia infecţiei, Ed. medicală, Bucureşti, 1972.
BARROW G. I. — *J. gen. Microbiol.*, 1963, 31, 471.
BENTLEY D. W., HOHN J. J. — *J. infect. Dis.*, 1970, *122*, 5, 365—375.
CONINX S. H. — *Arch. belg. Derm.*, 1970, *26*, 4, 551—556.
CONU A. — Dermatologie, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1970.
CONU A. — Corelaţii între patologia dermatologică şi medicina internă, Ed. medicală, Bucureşti, 1967, p. 77—79.
CONU A., COLŢOIU AL. — Curs de dermato-venerologie infantilă, Litografia I.M.F., Bucureşti, 1967.
DAJANI A. S., GRAY E. D., WANNAMAKER L. W. — *J. biochem. Alterat. Infect. Imun.*, 1, 485.
DEGOS R. — Dermatologie, Flammarion et Cie, Paris, 1967.
DUMITRIU R., ROXIN T. — Tratamentul bolilor de piele, Ed. medicală, Bucureşti, 1970.
EVANS C. A., SMITH W. M., JOHNSTON E. A., GIBLETT E. R. — *J. invest. Derm.*, 1965, 15, 305.
FOSTER W. D. — *Brit. J. exp. Path.*, 1971.
FRANDIN N., FORSEA D. — *Derm.-Vener.* (*Buc.*), 1968, 5, 417—421.
FRITSCH W. — *J. Amer. med. Ass.*, 1970, 214, 10/7, 1862—1868.
HARRIS L. — Practical Pediatric Dermatology, 1961.
HUGHES W. T. — *Gen. Practic. Anst.*, 39, 78.
HUGHES W. T. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1967, 113, 449—453.
KLASTERSKX J. — *Presse méd.*, 1972, 1, 31, 2 041—2 044.
LONGHIN SC., DIMITRESCU AL. — Medicaţia afecţiunilor dermatologice, Ed. medicală, Bucureşti, 1970.
LONGHIN SC., ANTONESCU ŞT., POPESCU A. — Dermatologie, Ed. medicală, Bucureşti, 1971.
MERCADAL P. — *Rev. Fisch. Med.*, 1969, 224.
NANCY B. MILTON — *J. Amer. med. Ass.*, 1971, *213*, 8, 10.
NICOLAU ŞT. GH., BĂDĂNOIU AL. — Elemente de fiziopatologie dermatologică, Ed. medicală, Bucureşti, 1968.
NOVICK R. P., MORSE S. I. — *J. exp. Med.*, 1967, 125, 45—59.
NYSTRO M. B., MOLIN L. — *Brit. Derm.*, 1972, 8, suppl.

Scanned with OKEN Scanner

PARKER M. T., TOMLINSON A. J. R., WILLIAMS R. E. O. — *J. Hyg. Comb.*, 1955, 53, 458.
PARKER M. T., WILLIAMS R. E. O. — *Acta paediat. (Stockh.)*, 50, 101.
SHERRES C. J. — *Acta path. microbiol. scand.*, 1971, suppl. 2 A.
VEASSIER P. A. — *Presse méd.*, 1971, 79, 44; 1975, 80.

Streptococii cutanate grave

Date generale

Cu toate progresele obţinute în ansamblul patologiei, nu se poate vorbi de un declin al infecţiilor streptococice, acestea rămînînd încă o mare problemă de sănătate publică, continuînd să prezinte o morbiditate ridicată prin izbucnirile epidemice de scarlatină şi mai ales prin complicaţiile septice-alergice renale şi cardiace, ca şi prin rolul pe care îl joacă în boala reumatismală.

Infecţiile cutanate streptococice, deşi mai puţin frecvente ca în trecut, datorită introducerii asepsiei şi antisepsiei, reprezintă încă şi astăzi o morbiditate ce nu trebuie ignorată, uneori întîlnindu-se şi forme clinice foarte grave.

După descrierea detaliată a caracterelor morfologice şi precizarea metodelor de izolare şi identificare a germenului de către Schottmüller, Lancefild, în 1927, a stabilit structura antigenică a streptococilor, punînd în evidenţă fracţiuni de natură proteică, nucleoproteică şi glucidică, care le conferă specificitate de gen, de tip şi de grup şi care sînt responsabile şi de virulenţa şi de agresivitatea germenului şi de modificările patologice produse la nivelul tegumentului şi al altor organe. Aspectele clinice foarte variate ale infecţiei streptococice depind de mai mulţi factori, printre care: modalităţile patogenice ale numeroaselor specii şi tipuri de streptococi patogeni, diversitatea porţilor de intrare, receptivitatea şi reactivitatea organismelor umane etc.

Studiile experimentale, imunoalergice, au căutat să elucideze mecanismele de instalare şi evoluţie ale diferitelor infecţii streptococice.

Cercetări recente au relevat că paralel cu fenomenele de imunitate, streptococul prin antigenele sale poate modifica reactivitatea organismului, determinînd în anumite condiţii o hipersensibilizare, încît o nouă infecţie cu acest germen produce un aspect clinic deosebit de cel iniţial.

În cursul infecţiei streptococice, apar o serie de modificări imunologice celulare şi umorale. Astfel, trebuie relevate creşterea titrului ASLO, anticorpi serici specifici, ce reprezintă o mărturie serologică a unei infecţii streptococice recente sau latente (focar de infecţie).

Infecţiile streptococice au tendinţă epidemică şi sînt determinate de obicei de streptococii beta-hemolitici (95%).

Aspectul clinic şi gravitatea manifestărilor pot fi influenţate de vîrstă şi diverse modificări ce interesează capacitatea reacţională imună a organismului. Astfel, o mare frecvenţă a streptocociilor cutanate se observă la vîrstele mici şi cu precădere la sugar, ceea ce îşi găseşte explicaţia în capacitatea de apărare deficitară, prin insuficienta dezvoltare a sistemului imunocompetent la această vîrstă.

Scanned with OKEN Scanner

La unii sugari, se poate instala o stare de hipoglobulinemie globală între 4 şi 6 luni, datorită incapacităţii de sintetizare a IgA şi IgM şi a scăderii de IgG transmise transplacentar.

În cadrul tulburărilor sistemelor răspunzătoare de apărare imună a organismului un loc aparte îl ocupă aşa-zisul „sindrom de deficienţă a anticorpilor". Primele cazuri au fost descrise de Brutton în 1952 sub numele de agammaglobulinemie, serul fiind aproape complet lipsit de gammaglobuline.

Cele mai multe modificări imunobiologice privesc însă nu cantitatea de gammaglobuline, ci calitatea lor necorespunzătoare.

La copii, la deficienţele de ordin imun se adaugă particularităţile anatomofiziologice ale pielii: imaturitatea stratului cornos, slaba coeziune a joncţiunii dermoepidermice şi a celulelor malpighiene, diminuarea sau slaba dezvoltare a filmului hidrolipidic, insuficienta dezvoltare şi secreţia scăzută a glandelor sudoripare şi sebacee, permeabilitatea crescută a pielii.

Scăderea temporară a rezistenţei prin tulburări digestive şi boli acute severe, convalescenţa după boli anergizante etc., constituie tot atîtea cauze favorizante ale apariţiei diverselor forme clinice ale infecţiilor streptococice cutanate. De asemenea, o seamă de factori ce scad capacitatea reacţională imună favorizează dezvoltarea proceselor cutanate infecţioase. Astfel, în bolile anergizante, cronice şi caşectizante, în hemopatiile maligne şi alte boli de sistem, posibilităţile reacţionale ale organismului sînt reduse sau epuizate. În hemopatii, leucocitele, deşi numeric prezente, sînt totuşi incapabile să exercite o fagocitoză eficientă, în circulaţie fiind forme imature dotate cu un echipament enzimatic deficitar. În bolile de sistem, se produc şi modificări de structură a gammaglobulinelor şi reducerea cantităţilor de complement şi properdină, ce duc la scăderea în general a rezistenţei organismului şi în special a pielii, faţă de agresiunea microbiană. Desigur, printre factorii locali, favorizanţi, nu trebuie uitate microtraumatismele, care facilitează infecţiile şi suprainfecţiile microbiene, de intensitatea acestor microtraumatisme depinzînd adesea şi gradul de profunzime al infecţiilor streptococice cutanate.

În ce priveşte evoluţia streptocociilor acute, se pot distinge în formele mai severe trei etape: a) infecţia primară (de ex. angina în scarlatină), avînd ca complicaţii precoce o otită sau limfangită; b) către cea de a treia săptămînă de la debut perioada complicaţiilor tardive; c) după o perioadă de latenţă de 2—6 săptămîni etapa sechelelor, reprezentate prin glomerulonefrite şi reumatism poliarticular acut. Streptococii, aşa cum au constatat Green şi Wilson, pot fi izolaţi din focarele primitive sau secundare, găsindu-se mai rar în hemoculturi.

Obiectul preocupărilor noastre îl reprezintă manifestările grave, de urgenţă, ale infecţiilor streptococice cutanate. Dar aceste manifestări, şi cu atît mai mult cele grave, trebuie înţelese în ansamblul consecinţelor lor asupra întregului organism, al răsunetului pe care-l au la nivelul altor organe.

Pe linia interrelaţiilor dintre diversele manifestări ale infecţiei streptococice la variate niveluri ale organismului, amintim că cercetările privind cronologia acestor fenomene au remarcat faptul că boala reumatismală poate apărea după o anginâ, după o scarlatină sau chiar după o infecţie streptococică cutanată. Studiile făcute pe numeroase cazuri de impetigo la copii au relevat o incidenţă ridicată de glomerulonefrite acute la aceştia (15%), determinate

Scanned with OKEN Scanner

de tipurile de streptococi responsabili de impetigo, problemă căreia îi vom acorda atenţia cuvenită cînd vom descrie această manifestare.

Habitat. Streptococul trăieşte ca saprofit în cavitatea bucală, în faringe, în tractul digestiv etc., pe piele. Unele specii ale germenului au calităţi patogene. Condiţiile de contaminare pot fi directe sau indirecte. Pentru contaminarea directă, rezervorul exclusiv este omul. Nu toţi cei infectaţi cu streptococi patogeni fac manifestări clinice streptococice, cei mai numeroşi fiind simpli purtători. Incidenţa purtătorilor de streptococi patogeni este foarte mare (4—25%), predominînd în sezoanele reci, apariţia stării de purtător şi a epidemiilor streptococice fiind favorizate de infecţii virale premergătoare. Unii sînt purtători sănătoşi de scurtă durată, la care germenii nu produc modificări imunologice, alţii sînt purtători convalescenţi după o infecţie acută. Se remarcă şi purtători pe intervale mai lungi de 3 luni. Cu cît purtătorul sau bolnavul este mai recent şi mai masiv infectat, cu atît şi riscul contaminării este mai mare. Purtătorii mai vechi sînt mai puţin periculoşi, deoarece germenul îşi poate pierde cu timpul specificitatea de tip de care depinde virulenţa lui.

Caractere morfologice, biochimice şi metabolice. Streptococii sînt sferoizi sau ovalari, de 0,1—1 micron diametru, uneori dispuşi izolat, cel mai adesea dispuşi în diplo sau în lanţuri de lungimi variabile. Sînt germeni grampozitivi. În condiţii obişnuite, nu au capsulă. Unii dintre ei pot prezenta o capsulă de acid hialuronic sau polizaharidică.

Streptococii patogeni preferă temperatura de 37°C şi un pH de dezvoltare de 7,4—7,6. Sînt aerobi, unii anaerobi sau microaerofili.

Caractere de cultură. Pe mediile solide gelozate, coloniile sînt mici, opace, pulverulente, iar în geloză profunde, lenticulare.

În mediile cu sînge, streptococii se comportă diferit. După acest caracter, Schottmüller îi împarte în 4 categorii:

a) tip beta, care produce o zonă clară de hemoliză (datorită hemolizinelor);

b) tip alfa, care produce o hemoliză incompletă;

c) tip alfa' (viridans), care realizează o zonă verzuie, rezultată din liza globulelor şi transformarea hemoglobinei într-un derivat feric;

d) tip gamma, nehemolitic.

Această clasificare, deşi veche, îşi păstrează utilitatea practică deoarece este o modalitate uşoară de a diferenţia speciile patogene care sînt în general hemolitice, de cele nepatogene, nehemolitice.

În Clinica I Dermatologică, pentru cultura streptococilor se foloseşte un mediu selectiv de izolare, mediul Haxthausen, format din geloză sînge şi cristal violet 1/400 000, care inhibă creşterea stafilococilor.

Unele specii de streptococi cresc şi în mediul anaerob, asemenea tulpini izolîndu-se din dermitele profunde extensive, din infecţiile postoperatorii etc.

În diferenţierea speciilor se foloseşte capacitatea acestor germeni de fermentare a zaharurilor.

Rezistenţa la agenţi fizici, chimici, biologici. Majoritatea speciilor de streptococi sînt distruse la 55°C. Streptococii pot supravieţui cîteva săptămîni în secreţiile faringiene uscate, pe tampoane de vată înmuiate în culturi, la

Scanned with OKEN Scanner

întuneric și temperatura camerei. Streptococii piogeni sînt cei mai sensibili la penicilină.

Structura antigenică. Substanțele legate de corpul microbian constituie antigenele sale somatice. Citățm:

— o *substanță P*, cu specificitate de gen, nucleoproteină nespecifică, ce constituie substanța de bază a celulei microbiene și care nu are rol în virulența germenului;

— o *substanță C*, haptenă cu specificitate de grup, polizaharid conținut în peretele celular și care dispare la streptococii cultivați pe mediile cu antibiotice. Nu pare să aibă un rol în patogenitatea germenilor. Substanțele C ale diferitelor grupe de streptococi, deși înrudite biochimic, posedă fiecare o specificitate antigenică pe baza căreia streptococii au fost împărțiți în 17 grupe serologice (Lancefield) de la A la S, cei mai patogeni fiind cei din grupul A.

— *Substanțe cu specificitate de tip T*, de natură proteică la streptococii piogeni umani din grupul A și C și glucidică la celelalte grupuri.

Antigenele cu specificitate de tip la streptococii grupului A sînt substanțele M, T și R, primele două fiind mai importante.

— *Substanța M*, proteină acidosolubilă situată la suprafața peretelui celular, este cea care determină specificitatea de tip și virulența germenului. Are rol în imunitate. Infecțiile streptococice stimulează producția unei mari varietăți de anticorpi și a unui răspuns celular tardiv. Cei mai importanți anticorpi sînt cei cu specificitate față de substanța M, care sînt transmiși transplacentar și dispar în luna a 5-a de viață. Acești anticorpi sînt cei mai importanți în apărare. În decurs de mai mulți ani, copilul își formează anticorpi antisubstanță M în funcție de tipurile de streptococ întîlnite. Copilul poate face repetate streptococii determinate de tipuri de streptococ față de care nu este imunizat.

— În ce privește *substanța T*, cu antigenitate de tip, ea reprezintă cel mai puternic antigen al streptococilor, dar nu are legătură cu virulența germenului.

Pe baza substanțelor M și T s-au individualizat 50 tipuri serologice, folosindu-se aglutinările pe lamă.

În laboratorul Clinicii I Dermatologice s-au pus în evidență din leziunile cutanate în marea majoritate streptococi hemolitici din grupul A, aparținînd mai ales tipurilor 1, 6, 9, 14, și mai rar din grupul C și G.

Toxinele streptococului. Streptococii elaborează în mediul de cultură mai mulți factori cu acțiune toxică. Dintre aceștia vom aminti:

Eritrotoxina, toxina Dick sau scarlatiniformă, este produsă de majoritatea streptococilor patogeni. Este de natură proteică, antigenică, cu afinitate pentru pereții capilarelor. Inoculată i.v. provoacă simptomele toxice ale scarlatinei.

Fibrolizina sau *streptokinaza* are proprietatea de a liza cheagul format din fibrină umană. Este produsă de toate tulpinile patogenice pentru om și nu are specificitate de grup. Ea acționează asupra cazeinei. Activitatea fibrinolitică este foarte puternică în procesele supurative la streptococii izolați în cursul anginei.

Streptokinaza acționează asupra fibrinogenului sau a fibrinei prin intermediul unui sistem fermentativ ce se găsește în serul uman sub formă inactivă,

Scanned with OKEN Scanner

plasminogenul, pe care-l transformă într-un factor activ, plasmina, cu acţiune fibrinolitică şi fibrinogenolitică.

Streptokinaza este puternic antigenică. Datorită acţiunii sale proteolitice poate interveni în procesul inflamator, folosindu-se în scop terapeutic, ca agent litic al aderenţelor şi trombozelor fără o altă acţiune toxică asupra organismului.

Streptodornaza (dezoxiribonucleaza) şi ribonucleaza, secretate în cantităţi mari de streptococii grupului A, au proprietatea de a scinda rapid proteinele din exsudatele patologice.

Proteinaza, enzimă proteolitică extracelulară, distruge substanţa M a streptococului şi exclude formarea de fibrinolizină; de aici se consideră că atenuează calităţile patogenice ale streptococului.

Proteinaza se formează printr-un proces autolitic, de oxidoreducere. Are proprietăţi antigenice. Are o acţiune litică asupra leucocitozei şi produce focare de necroză hemoragică a muşchilor striaţi şi a miocardului.

Hialuronidaza, depolimerizează acidul hialuronic şi acţionează ca factor de invazie. Este antigenică. Distruge capsula streptococilor. Titrul hialuronidazei streptococilor variază în formele foarte grave, fiind foarte crescut. De asemenea, este ridicat la începutul bolii, iar pe măsura instalării stării de imunitate indicele său scade.

Difosfopiridinnucleotidaza este secretată de streptococii grupului A. Scindează difosfopiridinnucleotidul, fiind toxică asupra rinichiului şi muşchiului cardiac.

Streptolizinele sînt toxice cu acţiune hemolitică. Se descriu două streptolizine:

a) streptolizina O (SLO) — antigenică şi oxidabilă;

b) streptolizina S — neantigenică şi neoxidabilă.

Streptolizina O (SLO), numită astfel după sensibilitatea la fenomenul de oxidoreducere, induce formarea anticorpilor antistreptolizinici. Intensitatea răspunsurilor imunitare depinde de capacitatea germenului de a produce SLO şi de susceptibilitatea bolnavilor. Streptolizina activă, redusă, hemolizează globulele roşii printr-un mecanism ce comportă două momente:

— adsorbţia streptolizinei pe suprafaţa hematiilor şi

— hemoliza.

Streptolizina este o lipoproteină ce pare a avea o legătură cu hialuronidaza şi proteinaza.

Scherman a propus, în 1937, o clasificare a streptococilor bazată pe criterii serologice şi mai puţin pe proprietăţile biologice:

a) grupul streptococilor piogeni;

b) grupul streptococilor viridans, saprofiţi în general, dar care pot da infecţii grave de tipul endocarditei lente maligne;

c) enterococi, saprofiţi în general, dar care la om dau şi unele infecţii;

d) streptococi lactici, nepatogeni.

Patogenitate. Streptococul este un agent microbian în contact permanent cu pielea, putînd determina variate aspecte clinice. El are afinitate pentru zonele tegumentare nefoliculare, dar în asociere cu alţi germeni, cel mai adesea cu stafilococul, poate interesa şi foliculul.

Scanned with OKEN Scanner

Nu există tip de streptococ specific unor anumite streptodermii, același tip fiind capabil să provoace diferite forme clinice în raport cu locul inoculării microbiene, structura afectată, toxinele eliberate de germeni, receptivitatea și reactivitatea organismului.

Caracterele de patogenitate ale streptococului sînt legate de virulență și toxicogeneză. El este mai virulent în anumite circumstanțe, fie prin numărul lui mai mare, fie prin asocierea cu alți germeni, mai des cu stafilococul. Principalul factor de virulență este substanța M, ce prezintă specificitate de tip. Așa se explică posibilitatea infecțiilor repetate cu streptococi de tipuri diferite.

Față de invazia streptococică, organismul dispune de mijloace de apărare nespecifice și specifice — rezistența nespecifică, naturală și imunitatea specifică dobîndită prin formarea de anticorpi și apariția imunității celulare.

Pielea, prin pH-ul acid, prin factorii antiinfecțioși care se află și în umori, ca properdina, lizozimul, prin jocul local al interferenței fungobacteriene, prin detergența mecanică exercitată de descuamația de la suprafața stratului cornos, reprezintă o barieră fizico-chimică în fața agresiunii streptococice. Prin aceste calități, pielea prezintă o importantă acțiune autosterilizantă, inegală însă în diferitele sale zone.

Studiile experimentale din ultimul timp au luat o nouă amploare pentru a lămuri problema modului cum se instalează și progresează fenomenele morbide generate de streptococ, aducînd numeroase precizări cu privire la inflamație, imunitate și alergia streptococică.

Inflamația apare ca o necesitate de a localiza și limita infecția și apoi de a distruge și a expulza streptococul. Ea este rezultatul unor factori celulari, umorali și termici. Focarul inflamator este constituit prin participarea mecanismelor reacționale ale întregului organism. Inițial, inflamația are un caracter nespecific; mai tîrziu, bariera inflamatoare contribuie la răspunsul imunologic specific.

Hemolizinele, leucocidina, dezoxiribonucleazele, sînt factorii principali în apariția inflamației, prin provocarea de leziuni celulare. Hialuronidaza, prin depolimerizare și hidroliza acidului hialuronic, contribuie la creșterea permeabilității capilare și tisulare, care favorizează difuziunea infecției. Grație intrării în funcțiune a principalelor mecanisme ale reacției imunologice nespecifice, se organizează în zona lezată o barieră locală, polivalentă, de apărare antiinfecțioasă, constituită prin acumularea de fagocite și anticorpi de origine sanguină și prin activarea, mobilizarea și diferențierea elementelor celulare locale. Fagocitoza este favorizată de prezența opsoninelor, care scad rezistența streptococului față de fagocite. Pe de altă parte, substanța M conferă streptococului rezistență la fagocitoză.

Streptococul, prin antigenele sale, inițiază în cursul proceselor morbide o serie de fenomene de imunitate și alergie. El prezintă o variație foarte mare de antigenitate chiar în cadrul aceleiași tulpini, fapt pentru care organismul elaborează anticorpi diferiți, în funcție de structura antigenică cu care a venit în contact. În acest sens, deși există numeroase procese de apărare specifică și nespecifică, nu apare o stare de imunitate față de infecția streptococică în general, riscul recidivelor fiind permanent. Studii recente asupra streptodermiilor au evidențiat rolul sensibilizării la streptococ a organismului, cu apari-

Scanned with OKEN Scanner

ţia unor forme clinice variate. Swift şi Derrik au observat că infecţiile cutanate cu streptococ hemolitic produc o hipersensibilitate de tip întîrziat, în timp ce injecţii i.v. repetate cu antigen streptococic produc imunitate.

A. Conu şi colab. au demonstrat experimental la cobai importanţa sensibilizării prealabile în evoluţia infecţiilor streptococice. Animalele de experienţă sensibilizate dezvoltau la locul de inoculare a germenului leziuni de tipul erizipelului, în timp ce animalele martor, indemne, răspundeau prin reacţii inflamatorii localizate, supurative.

Tipul reacţiei alergice pare să fie condiţionat de natura antigenului sensibilizant, de cantitatea lui, de calea de administrare şi de posibilităţile de resorbţie, rapidă sau lentă. Streptolizina ar putea modifica reactivitatea organismului în aşa fel încît o infecţie ulterioară cu streptococ beta-hemolitic să ia aspect clinic deosebit de cel iniţial.

Streptococii anaerobi formează un grup heterogen, unele tulpini posedînd o moderată capacitate de invazie. Ei produc la om infecţii cu caracter cronic, supurativ, cu aspect putrid, deşi unele tulpini prezintă o tendinţă de invazie pe cale venoasă, unde produc cheaguri septice, urmate de pioemie terminală. Se întîlnesc în infecţiile locale ale gurii, amigdalelor, ţesutului retrofaringian, în infecţiile puerperale, în empieme putride. Ei sînt întotdeauna în asociaţie cu alţi germeni (clostridium, spirochete), împreună cu stafilococul auriu sau Proteus, determinînd în anumite condiţii gangrene cu gravitate foarte mare.

Clasificarea manifestărilor cutanate de etiologie streptococică

Sabouraud a fost primul care a evidenţiat rolul streptococului în patologia cutanată. Aşa cum am arătat mai înainte, acest germen, spre deosebire de stafilococ, afectează mai mult zonele nefoliculare ale pielii.

Prima clasificare a streptocociilor cutanate, avînd la bază criterii morfoclinice, indiferent de mecanismul lor patogenic a fost făcută de Milian. Acest autor grupează manifestările în felul următor:

A. Streptococii eritematoase (erizipel, limfangite, eritrodermie, eritem scarlatiniform).

B. Streptococii buloase (impetigo streptococic, pemfigus epidemic al nou-născuţilor).

C. Streptococii erozive şi ulcerative (intertrigo streptococic, ectima).

D. Streptococii scuamoase (pitiriazis alb al feţei, streptococia scuamoasă a pielii capului).

E. Streptococii papuloase reprezentate prin: prurigo streptococic, leziunile papuloerozive sifiloide perianale de natură streptococică, nodulii Osler.

F. Streptococii keratozice pure (Milian) şi vegetante (Gougerot-Milian).

Longhin a propus următoarea clasificare clinicopatogenică a manifestărilor cutanate induse de streptococ şi denumite de autor „streptodermii".

I. Streptodermii în care predomină activitatea microbiană legată de virulenţă: impetigo streptococic, ectima, pemfigusul epidemic, streptococia buloasă, turniola, perleşul, erizipelul, limfangita etc.

Scanned with OKEN Scanner

II. Streptodermii în care se stabileşte un echilibru între organism şi microorganismul cu virulenţă atenuată: pseudobotriomicomul streptococic, ulcerul cronic streptococic, perionixisul şi tumorile granulomatoase streptococice.

III. Streptodermiile de sensibilizare: dermita eczematiformă şi eczematidele streptococice, intertrigo-ul streptococic, eritrodermia streptococică, prurigo şi lichenificarea streptococică, edemul streptococic. În acest ultim grup al acestei judicioase clasificări, trebuie desigur încadrate întregul mănunchi de vascularite alergice de etiologie streptococică (purpura Henoch-Schönlein, eritemul nodos streptococic, tri- şi tetrasindromul Gougerot de natură streptococică etc.)

În sfîrşit, redăm clasificarea lui Duperrat, care împarte streptocociile cutanate după evoluţia în timp a procesului infecţios:

— Streptococii cutanate acute: erizipel, celulite, limfangite.

— Streptococii subacute şi cronice: impetigo, ectima, intertrigo, pustuloza miliară, parakeratoza streptococică, sindromul Milian, dishidroza, piodermita vegetantă, hipodermite, eritrodermii.

Ţinînd seama de obiectul şi tematica monografiei de faţă, ne vom ocupa numai de streptocociile cutanate grave, care necesită o terapie imediată şi intensivă pentru punerea bolnavului în afara oricărui pericol.

Erizipelul este, din punct de vedere clinic, o dermoepidermită streptococică eritematoasă, acută, difuză, iar histologic o limfangită reticulară cu interesarea în primul rînd a limfaticelor reticulare ale dermului. Erupţia cutanată apare brusc, după o incubaţie de 2—3 zile, apreciată de alţii la 6—7 zile. Manifestarea cutanată este precedată şi însoţită de o simptomatologie generală adesea violentă, care constă în frison unic, ascensiune febrilă, curbatură, cefalee, agitaţie, leucocitoză şi adenopatie inflamatoare regională preeruptivă. Febra şi albuminuria sînt constante. Albuminuria este cel mai adesea tranzitorie, dar uneori persistă şi după vindecarea erizipelului.

În perioada de stare, erizipelul are aspectul unui placard eritematos, roşu viu, strălucitor, edematos, infiltrat, dureros, reliefat, la periferie descriindu-se un burelet mai ridicat, denumire improprie, deoarece centrul placardului nu este în regresiune.

La început, placardul apare foarte bine delimitat, apoi ia un caracter difuz, cu tendinţă la extindere de la o zi la alta.

Defervescenţa se produce în mod obişnuit în 5—6 zile şi se însoţeşte de atenuarea eritemului şi edemului, cu descuamare, rămînînd un placard mult diminuat care se resoarbe şi el în 8—10 zile. Erizipelul poate urma şi o altă evoluţie, ducînd la supuraţii (*erizipel flegmonos*) sau, dacă este vorba de un organism cu slabă rezistenţă, la o septicemie streptococică. De multe ori erizipelul ia un caracter bulos (*erizipel bulos*) (fig. 5) consecinţă a edemului dermic şi a dislocării stratului malpighian epidermic. Flictenele se pot transforma în flictenopustule (*erizipel pustulos*); mai rar, erizipelul se însoţeşte de o tendinţă marcată la gangrenă (*erizipel gangrenos*).

Erizipelul se localizează adesea în regiunile cu piele fină şi ţesut celular lax (pleoape, regiunea peniană, scrot). Una din localizările cele mai frecvente este la nivelul feţei (pleoape, pavilionul urechii, nas, obraji).

La nivelul feţei, pleoapele, datorită laxităţii ţesutului conjunctiv, sînt mult edemaţiate şi obstruează fanta palpebrală. În caz de erizipel al feţei şi

Scanned with OKEN Scanner

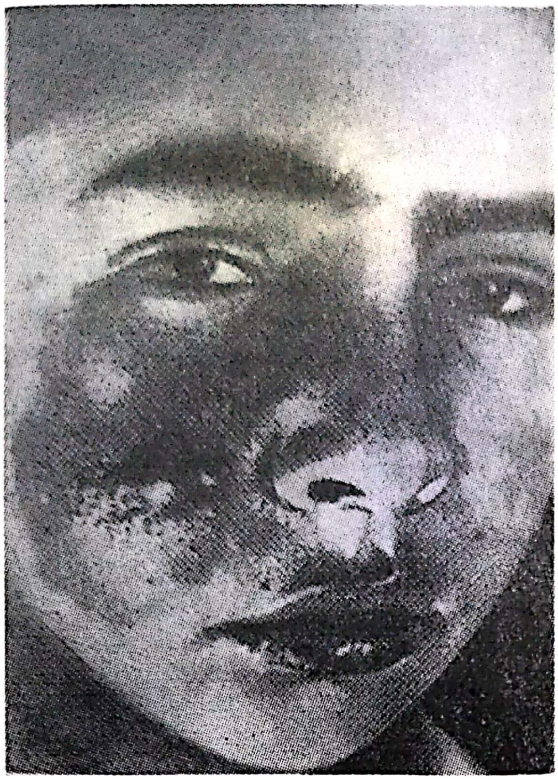


Fig. 5 — *Erizipel bulos al feţei.*

Fig. 6 — *Erizipel al gambei.*

al pavilionului urechii, această ultimă zonă este foarte dureroasă. Diagnosticul se face cu abcesul feţei, situaţie în care pavilionul urechii nu este dureros. Cînd este prins nasul, faciesul bolnavului are un aspect de maimuţă chineză (Raynaud). Bărbia este rar prinsă constituind o parte albă în centrul roşeţei erizipelului, cînd acesta cuprinde toată faţa. Bastion a arătat că se poate vorbi de două varietăţi etiologice ale erizipelului feţei. Prima varietate este sezonieră şi apare mai ales primăvara sau în perioadele de gripă, această formă fiind precedată de coriză, aceasta putînd fi uneori datorită tot streptococului. De altfel, gripa, herpesul simplu pot exalta virulenţa streptococului latent din focarele nazale, facilitînd în acest fel apariţia erizipelului.

O a doua formă etiologică a erizipelului feţei ar fi cea favorizată de existenţa unor porţi deschise de intrare pentru infecţia streptococică: fisuri, eroziuni, ulceraţii ale mucoasei nazale, traumatisme accidentale la nivelul feţei, fisuri ale buzelor, fistule tuberculoase, lupus tuberculos cu ulceraţii, epitelioame ulcerate etc. Cînd în antecedentele pacientului cu erizipel al feţei lipseşte coriza, trebuie să ne gîndim la depistarea unor asemenea porţi de intrare pentru infecţia streptococică şi să le tratăm cum se cuvine.

Frecvent, se întîlnesc localizări ale erizipelului la nivelul membrelor inferioare, împrejurul fistulelor şi suprafeţelor ulcerate sau cu poartă de intrare un intertrigo micotic interdigitoplantar. El poate îmbrăca o formă edematoasă, buloasă, ulceroasă, supurată, varietate întîlnită la 7—8% din cazuri de către Lesne şi Francon (fig. 6). În anumite cazuri ce evoluează pe un teren foarte deficitar, spre sfîrşitul evoluţiei clinice, cînd febra scade, în profun-

zime, la nivelul hipodermului, se pot dezvolta mici noduli gomiformi, fluctuenți, dureroși, aderenți de straturile profunde și dificil de diagnosticat. Acestea sînt mici abcese care, după Acholme, sînt sărace în germeni, însă se pot transforma în flegmoane la diabetici și etilici.

Ca aspecte particulare de erizipel se descriu următoarele varietăți:

a) *erizipelul alb*, foarte rar întîlnit, care apare în condiții patogenice deosebite, cînd edemul predomină în placard;

b) o altă varietate este *erizipelul negru*, cînd placardul erizipelatos își schimbă culoarea în violet-negru și apare un edem dur. Se pare că în această varietate există o importantă participare venoasă, cu apariția unor cordoane negricioase, indice ale unei infecții flebitice.

Se mai pot întîlni și alte varietăți clinice de erizipel precum: *erizipelul serpiginos*, cu prelungiri în diferite direcții și evoluție departe de focarul inițial vindecat; *erizipelul eratic*, cu focare multiple, ce se dezvoltă în puncte diferite, fără contact cu focarul inițial.

În afară de piele, infecția poate cuprinde și mucoasele, provocînd angina sau faringita streptococică, asociată mai ales în formele mai severe, de erizipel.

Prognosticul erizipelului este în general bun, în afară de situațiile în care survin complicații viscerale ca: endocardita semnalată de Jacoud și reprodusă pe plan experimental la iepure de Besançon, miocardita, pericardita, nefrita acută și cronică, insuficiența suprarenaliană, septicemia.

Se întîlnesc și forme cutanate extensive, care evoluează pe un teren anergic, cu mers rapid, letal.

Erizipelul nu dă imunitate și bolnavii pot face recidive frecvente. Iov Ana a întîlnit în Clinica I de Dermatologie un caz cu 24 de recidive. Erizipelele recidivante sînt datorate fie unei deosebite receptivități și sensibilizări a organismului față de streptococii menținuți în stare de microbism latent, fie, mai ales, datorită persistenței unor porți de intrare pentru germenii în cauză.

Pentru evitarea recidivelor erizipelului, trebuie tratate și asanate porțile de intrare și ridicat potențialul de apărare a organismului.

Iov Ana, pe 460 de cazuri de streptococii cutanate, a întîlnit erizipelul în 66 cazuri (14%). Dintre acestea, 46 de cazuri au fost întîlnite la nivelul gambelor, numai 16 la nivelul extremității cefalice, 3 aveau localizări la braț; într-un singur caz s-a observat o localizare mai rară, mamară.

Deși în literatură se afirmă că localizarea erizipelului este mai frecventă la față, în cazuistica din Clinica I de Dermatologie localizarea a fost mult mai frecventă la nivelul gambelor. Acest fapt s-ar explica prin existența unor factori locali favorizanți, micozele interdigitale, flebitele, varicele.

A. Conu arată că în 80% din cazuri micoza interdigitoplantară favorizează apariția erizipelului gambei.

Forma clinică cea mai des întîlnită de noi a fost cea edematoasă, mai rar cea buloasă. În literatură, sînt semnalate forme clinice supurate, erizipel negru, gangrenos. Noi am observat un asemenea caz în Clinica de boli infecțioase în ultimele luni ale anului 1974, apărut pe un teren tarat și cu sfîrșit letal.

Scanned with OKEN Scanner

În ce privește tratamentul, penicilina rămîne antibioticul de elecție; el poate fi înlocuit la nevoie prin eritromicină. Dacă este necesară aplicarea parenterală, se poate recurge la cefalosporină.

Tetraciclinele sînt de asemenea eficace, dar în ultimii ani s-au semnalat frecvent tulpini rezistente la tetraciclină. Se administrează obișnuit la adulți 1,2—1,6 mil. U.I. penicilină G de 4 ori pe zi cîte 3—400 000 U.I., timp de 7—10 zile. În cazul unor îmbolnăviri septice se administrează zilnic 2—5 mil. U.I. penicilină G.

Limfangita acută streptococică apare ca o complicație infecțioasă ce interesează vasele limfatice, fie în urma unor streptococii cutanate (impetigo, ectima, erizipel), fie a unor plăgi sau dermatoze septice. Are un debut brusc, cu frison, febră, astenie, cefalee, roșeață și durere locală. Îmbracă două aspecte clinice: o *formă tronculară* sau o *formă reticulară*, întinzîndu-se de la poarta de pătrundere a infecției streptococice pînă la ganglionii regionali, crescuți de volum și dureroși.

Limfangita tronculară sau *în bandă* se caracterizează prin traiecte roșii caracteristice, ce au la bază interesarea vaselor limfatice mari ale pielii, iar *limfangita reticulară* se manifestă prin fine traiecte roșii ce se îndreaptă spre trunchiurile limfatice mai mari. Uneori limfangita nu este vizibilă. S-a mai descris o *limfangită în cordon*, care de fapt nu este decît o flebită superficială.

Limfangita acută streptococică apare mai ales la organismele cu reacție imunologică deficitară (diabetici, etilici, distrofici).

Sub tratament corespunzător cu antibiotice (penicilină G, eritromicină) evoluează favorabil; foarte rar poate supura sau să se transforme într-o limfangită gangrenoasă (Jelaquer).

Impetigo streptococic (Tilbury Fox). Începe prin bule neombilicate, superficiale, subcornoase, al căror planșeu este reprezentat de stratul mucos, dureroase, de mărimi variabile, înconjurate de un halou inflamator și umplute cu o serozitate citrină, care devine în cîteva zile tulbure. Debutul se face prin pete eritematoase pe care se dezvoltă rapid bulele. Impetigo se dezvoltă de cele mai multe ori prin contactul cu o persoană purtătoare de leziuni streptococice. Uneori este vorba de o autocontaminare de la o rinită sau o otită streptococice. Sînt cazuri foarte rare cînd impetigo se dezvoltă pe calea vehiculării streptococului pe cale sanguină.

În ce privește evoluția bulelor, acestea fiind superficiale se sparg repede, lichidul se usucă și lasă cruste melicerice sau se prelungesc și dau prin autoinoculare rapid noi elemente flictenulare.

Această streptodermie infecțioasă este mai frecvent întîlnită la copii mici și la tineri. Localizarea cea mai obișnuită este la nivelul feței, pe gît, dar se poate localiza și la nivelul pielii capului, uneori la copii cu pediculoză. Ganglionii corespunzători regiunii interesate sînt de cele mai multe ori afectați, se tumefiază, devin dureroși, pot abceda și da adenoflegmoane.

Impetigo se poate și generaliza pe un teren cu deficit de apărare la distrofici, atrepsici etc.

Frecvența localizării impetigo-ului streptococic la nivelul feții și extremității cefalice (29 cazuri din 40 urmărite de noi) pare a fi în legătură cu existența unor focare streptococice active rinoconjunctivale. Uneori, impetigo streptococic poate apărea secundar unor focare de otomastoidită etc. Unele

Scanned with OKEN Scanner

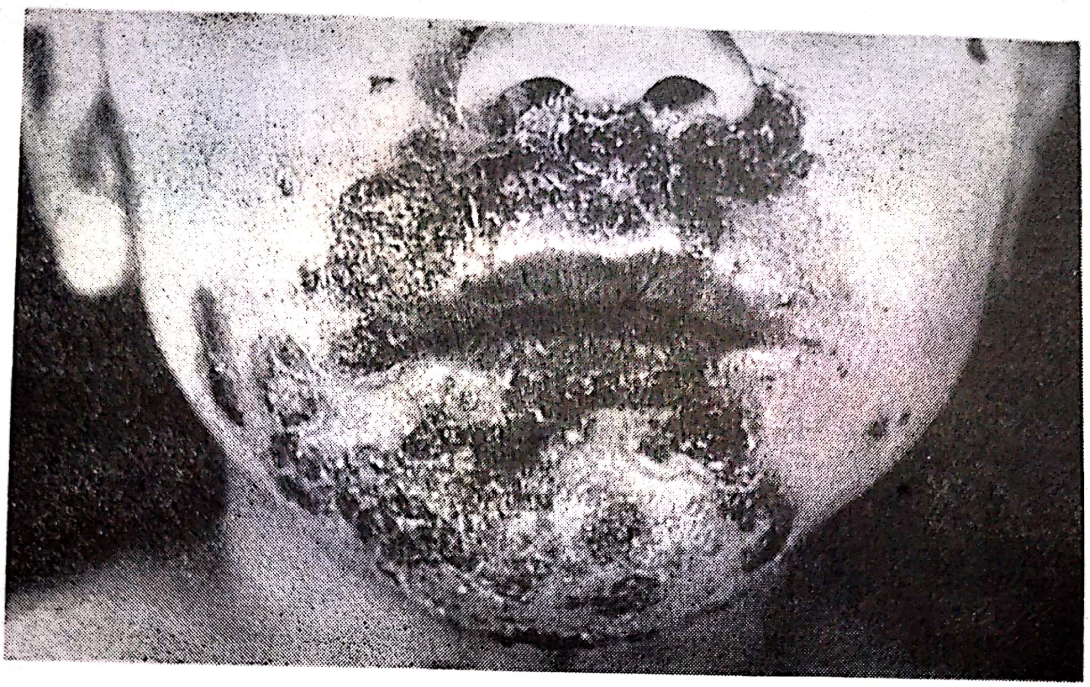


Fig. 7 — *Impetigo streptococic.*

boli care scad capacitatea de apărare a organismului, cum sînt: diabetul, afecţiunile pulmonare cronice, favorizează apariţia impetigo-ului streptococic la adulţi (fig. 7).

Impetigo-ul cutanat se poate asocia cu manifestări de aceeaşi natură microbiană, precum perleşul sau comisurita streptococică, uni- sau bilaterală, cu cheilita streptococică, cu rinita streptococică (roşeaţă, cruste, exulceraţii şi rinoree narinară), cu keratita flictenulară, turniola sau perionixisul flictenular streptococic, intertrigo-ul retroauricular, cu ectima etc. Mai rar impetigo succede unei plăgi traumatice, unei eczeme, fiind vorba în asemenea situaţie de o infecţie secundară sau impetiginizare.

Impetigo streptococic se poate suprainfecta secundar cu un stafilococ patogen, impetigo streptostafilococic, care trebuie tratat ţinînd seama de această dublă infecţie. Deşi impetigo streptococic este localizat în majoritatea cazurilor la nivelul feţei şi un tratament local judicios aplicat este suficient pentru vindecarea dermatozei în chestiune, această streptodermie nu este întotdeauna o manifestare fără răsunet general sau consecinţe la alte niveluri.

Astfel, aşa cum am mai arătat, din studiile pe numeroase cazuri de impetigo la copii, s-a găsit o incidenţă de 15% glomerulonefrite acute determinate de tipurile streptococice responsabile de impetigo

Blumberg şi Feldman au găsit în antecedentele a 68% din bolnavii cu glomerulonefrită, impetigo streptococic.

Incidenţa complicaţiilor renale după impetigo poate fi redusă prin administrarea precoce a unei antibioterapii generale potrivite, care să poată influenţa toate zonele de diseminare a infecţiei streptococice, reducîndu-se în acest mod rapid şi contagiozitatea pacientului.

Scanned with OKEN Scanner

Amintim, de asemenea, că în cazurile grave de erupţii buloase întinse de tipul eritrodermiei Ritter von Rittersheim, din care se izolează nu rareori streptococ patogen beta-hemolitic, se asociază complicaţii intestinale şi renale.

Tratamentul general. Este foarte indicat în formele cu leziuni multiple, diseminate de impetigo, în formele asociate cu adenopatie şi tendinţă spre adenoflegmoane, cu febră, asociate cu leziuni de glomerulonefrită, la cei cu teren deficitar (diabet, boli de sistem etc.). Antibioticele se dau în cure scurte de 6—8 zile şi în doze medii. Antibiograma nu este obligatorie, dat fiind faptul că streptococul patogen pentru om nu dezvoltă de obicei rezistenţă faţă de antibioticele active. Penicilina reprezintă antibioticul de elecţie. Penicilina G se administrează în doze de 800 000 U.I.—1 200 000 U.I. în 24 de ore, iar Moldaminul cîte un flacon de 600 000 U.I. la 3—4 zile, în total 2—3 flacoane. În condiţiile asanării etiopatogenice a streptocociilor şi stafilocociilor date de germeni penicilazopozitivi, ca în impetigoul streptostafilococic, există riscul ca tratamentul cu penicilină să rămînă fără rezultat.

Cînd asociaţia este bănuită sau confirmată bacteriologic, se vor utiliza peniciline semisintetice penicilazorezistente: oxacilină, meticilină.

Eritromicina, antibiotic cu efecte bactericide, este indicată în general numai dacă există alergie faţă de penicilină. Se administrează la adulţi în doze de 2 g/24 de ore. Se mai pot prescrie tetraciclină, cloramfenicol, novobiocină, sulfamidele, care sînt adesea eficace dar au numai o acţiune bacteriostatică, fiind inferioare ca eficienţă penicilinei.

Tratamentul local. După deschiderea flictenelor cu o foarfecă, se îndepărtează crustele prin spălare cu apă călduţă (fiartă în prealabil) sau cu comprese umede cu o soluţie de acid boric 2—3%. Leziunile se pot atinge sau şterge zilnic cu o soluţie antiseptică: fenosept, diluat 1/5, sol. D' Alibour diluată 1/5 sau soluţie rivanol 1‰.

Se pot face, în zilele ce urmează, tamponări cu soluţii apoase de coloranţi: violet de genţiana 1%, Streptomikosan, putîndu-se apoi aplica unguente cu antibiotice: tetraciclină 3%, neomicină 0,5—1%; clorocid 2% sau cu unguente cu corticoizi şi antibiotice sau corticoizi cu Vioform: Synalar N, Locacorten Vioform.

Ectima este o varietate de impetigo, care interesează şi dermul şi lasă după vindecare o cicatrice. Apare mai ales la nivelul membrelor inferioare, la gambe, la bolnavi cu tulburări circulatorii. Diabetul, debilitatea, alcoolismul, sînt factori favorizanţi.

Începe printr-o bulă sau o pustulă pe o bază inflamată şi infiltrată. Bula sau pustula se rupe sau se usucă; în centrul său se dezvoltă, ca urmare a necrozei, o ulceraţie acoperită de o crustă de culoare galbenă-brună, murdară. Tendinţa la vindecare este mediocră. După vindecare se formează cicatrice cu margini hiperpigmentate.

Ectima are în general o etiologie infecţioasă streptococică, mai rar stafilococică. Lipsa de igienă, plăgile banale, slăbirea rezistenţei organismului datorită denutriţiei, sînt factori ce predispun la apariţia acestei manifestări. Circulaţia sanguină deficitară în membrele inferioare şi rezistenţa fiziologică scăzută fac ca ulceraţia să nu se cicatrizeze, ci să se transforme într-un ulcer cronic. Ectima localizată la gambe era denumită în timp de război, ulcer de tranşee.

Scanned with OKEN Scanner

Ulceraţia în ectimă are marginile regulate, puţin ridicate, înconjurate de un halou inflamator, cu baza roşie, uneori regulată, alteori papilomatoasă. Crusta are o culoare negricioasă, rotundă ca şi ulceraţia pe care o acoperă, este greu detaşabilă, iar după îndepărtarea ei se pune în evidenţă fundul roşu al ulceraţiei, care uneori este acoperit de un puroi galben-verzui. Leziunea de ectimă, poate da complicaţii ca: limfangite, adenite, nefrite sau chiar septicemie.

Piodermita buloasă a mîinilor şi picioarelor apare aproape întotdeauna izolat. Cauzată de streptococ şi stafilococ, ea se localizează numai acolo unde pielea prezintă o îngroşare a stratului cornos: palmele, plantele, ca şi pulpa şi faţa de flexie a degetelor (panariţiu). Dată fiind grosimea stratului cornos, bula nu se rupe, creşte repede pînă la un volum considerabil şi se întinde lateral. Zona din jur este inflamată, roşiatică. Dacă bula este situată în regiunea unghială, ea poate să ridice unghia. Odată deschisă bula, apare o eroziune inflamatorie, care se acoperă prin uscarea lichidului de exsudaţie, cu o crustă galbenă.

Pemfigusul epidemic al nou-născuţilor. Cunoscut de multă vreme, este considerat ca o streptococie buloasă particulară, ce atinge copiii pînă la un an şi se caracterizează clinic prin bule efemere, ce se usucă în cîteva zile fără a produce cruste melicerice (fig. 8).

Apare mai ales la sugarii subalimentaţi, debili, cu spitalizări multiple, cu igienă deficitară a pielii. Poate apărea şi la copilul sănătos, avînd o evoluţie benignă.

Boala se caracterizează printr-o epidemicitate relativă, cu o evoluţie a bulei diferită de cea din impetigo, prin aceea că nu este urmată de o crustă melicerică.

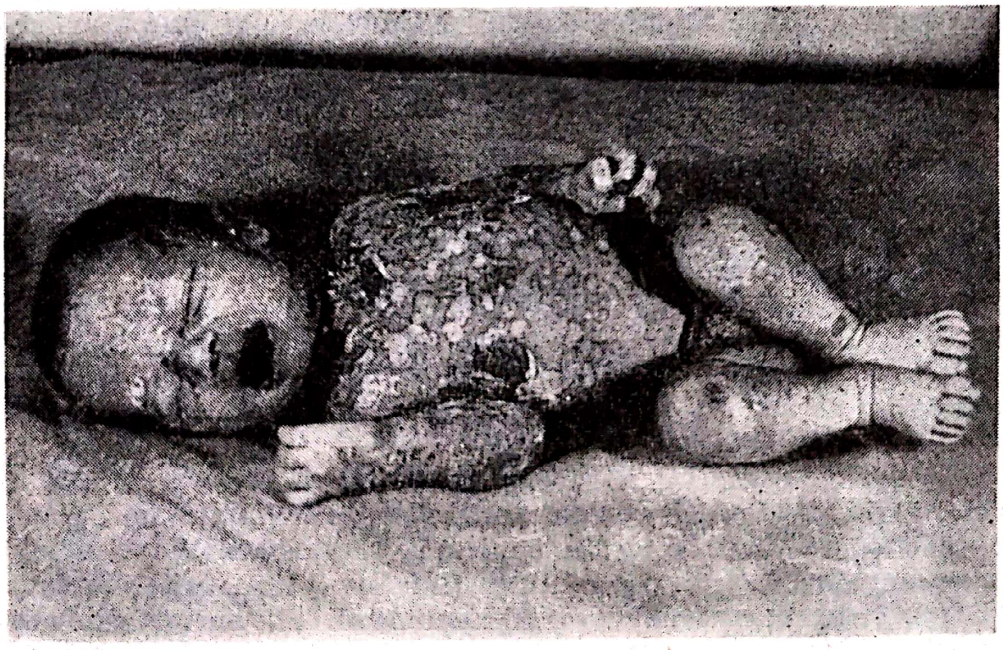


Fig. 8 — *Pemfigus epidemic al nou-născutului.*

Scanned with OKEN Scanner

Leziunile se localizează pe corp, respectînd palmele şi plantele. Aceste leziuni sînt reprezentate de bule în pielea sănătoasă, umplute cu un lichid seros, care după 2—3 zile se tulbură şi devine purulent sau hemoragic, iar după 4—5 zile se usucă şi lasă o maculă rozată. Boala nu apare înainte de ziua a 10-a de viaţă şi nu se întîlneşte după un an.

Etiologia infecţioasă este certă, de obicei streptococică. Au mai fost incriminaţi însă şi stafilococul auriu şi un virus specific (Marfan, Vidal). Deşi foarte contagios, provocînd în trecut adevărate epidemii în maternităţi şi creşe, astăzi pemfigusul epidemic este rar întîlnit, datorită eficienţei terapiei cu antibiotice, asepsiei şi antisepticelor.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu dermatita Dühring-Brocq, excepţională la copil şi caracterizată prin polimorfismul leziunilor, cu dermatita exfoliativă Ritter von Rittersheim, caracterizată prin exfoliere şi decolare abundentă, extensivă. În ce priveşte pemfigusul sifilitic palmoplantar, acesta este cu totul excepţional întîlnit în anii din urmă. El se caracterizează prin bule hemoragice ce apar pe o bază infiltrată, pe palme şi plante, imediat după naştere şi se poate asocia cu alte semne de sifilis congenital precoce.

Tratamentul constă din administrarea de antibiotice, dintre care penicilina G reprezintă terapia de elecţie, apoi eritromicina, tetraciclina etc.

Fasciita gangrenoasă sau gangrena streptococică prezintă un interes deosebit, nu numai prin caracterul său anatomoclinic, ci şi prin rezistenţa obişnuită a acestei manifestări la antibiotice, prognosticul său fiind deosebit de grav cînd terapia se limitează numai la antibiotice. Tratamentul chirurgical, de urgenţă, cu excizia pînă la aponevroză a ţesuturilor necrozante, este esenţial şi absolut indispensabil în toate cazurile, pentru salvarea bolnavului (fig. 9).

Aspect clinico-evolutiv. Fasciita gangrenoasă este o manifestare gravă, ce atinge cel mai adesea un membru şi este consecutivă unei infecţii streptococice pe poarta deschisă de o excoriaţie, o mică arsură, o injecţie hipodermică, o înţepătură de insectă. Temperatura oscilează la început în jurul a 38°, asociată cu tahicardie. Cutanat, se constituie rapid un vast placard edematos, infiltrat, de aspect erizipelatoid şi echimotic. Membrul interesat, mărit de volum, este aproape dublat, iar leziunile iau uneori un aspect flegmonos. Marginile placardului sînt puţin nete. Tegumentul este roşu, cald, dureros la început; leziunile progresează rapid acoperindu-se de flictene serohemoragice. Adenopatia şi limfangita lipsesc în mod obişnuit. În 48 de ore febra urcă, iar durerilor de la nivelul leziunilor le urmează o stare de anestezie, devenind insensibile ca urmare a compresiunii filetelor nervoase de către edemul foarte important. Pacientul evoluează către o stare toxemică sau toxiinfecţioasă foarte gravă, cu atingeri viscerale multiple, fie bacteriene, fie toxice, cu comă, anurie şi exitus, în 50% din cazuri în condiţiile neintervenţiei chirurgicale. Excizia chirurgicală precoce, pînă la aponevroză, reprezintă terapia esenţială, de bază, în gangrena streptococică.

În tratatele de dermatologie, *gangrena streptococică* nu este relevată decît prin marea sa gravitate (Degos) sau scoţîndu-se în evidenţă caracterul unei mari hipersensibilităţi tisulare faţă de streptococ, analog fenomenului Sanarelli-Shwartzman (Rook).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 9 — *Gangrenă streptococică.*

Socotim util și ilustrativ a face o succintă prezentare a unui caz de fasciită gangrenoasă a membrului inferior drept, la un copil de 3 ani pe care l-am avut în îngrijire în Clinica I Dermatologică în decembrie 1971 și de la care s-a izolat inițial un streptococ beta-hemolitic în leziuni, supra-adăugîndu-se ulterior un stafilococ auriu. La internare, copilul prezenta (fig. 9) un placard eritematoedematos ce cuprindea membrul inferior drept, întinzîndu-se de la nivelul extremității superioare a coapsei drepte pînă la nivelul treimii inferioare a gambei, acoperit de zone întinse de flictene hemoragice mari, flasce sau decolate, placardul avînd marginile puțin nete și fiind foarte puțin dureros. Febră 39° și stare generală alterată. Examenele de laborator au arătat o V.S.H. de 105/1 oră și 135/2 ore; leucocitoză 20 000/mm³. Însămînțările repetate din leziunile flictenulare și din zonele mai profunde au depistat inițial un streptococ beta-hemolitic tip A, sensibil la penicilină și oxacilină. Coroborînd datele clinice și de laborator s-a stabilit diagnosticul de fasciită gangrenoasă cu streptococ beta-hemolitic. S-a aplicat un tratament general cu 2 000 000 U.I. penicilină zilnic și oxacilină 1,5 g *pro die*, 2 fiole gammaglobulină etc. La însămînțările ulterioare s-a reușit a se izola și un stafilococ auriu coagulazonegativ sensibil la ampicilină și oxacilină, pentru care terapiei instituite i s-a adăugat 1 gampicilină/zi. Cu tot tratamentul aplicat, starea generală a copilului s-a menținut alterată, cu persistența febrei, cu apariția de zone excoriate, sfacelare și decolări întinse, impunîndu-se de urgență un tratament chirurgical cu debridarea țesuturilor necrozate pînă la aponevroză, în care scop copilul a fost transferat la Clinica de chirurgie infantilă la spitalul „Grigore Alexandrescu".

Aici, micului pacient i s-a administrat în continuare tratamentul corespunzător cu antibiotice în doze masive și s-a efectuat o excizie chirurgicală largă a țesutului gangrenos pînă la aponevroză, în urma căruia fenomenele generale s-au remis treptat și copilul a părăsit în final vindecat spitalul.

Considerații etiopatogenice. Germenul decelat din leziunile cutanate și în primul rînd din lichidul din flictene atît în cazul nostru, ca și în toate cazurile de acest tip de gangrenă, este un streptococ beta-hemolitic din grupul A. Hemocultura este negativă. S-a demonstrat că acest singur tip de streptococ poate reproduce leziunile de fasciită gangrenoasă, aceste efecte patogenice fiind atribuite de Mc Cofferty și Lyons unui factor enzimatic proteolitic, care atacă colagenul și produce liză cutanată.

Dintr-un început Malloney a invocat o reacție de hipersensibilitate atît pentru leziunile cutanate, cît și pentru cele viscerale. Acest autor a reușit să reproducă la iepuri, cu ajutorul unei asemenea suspensii microbiene, leziuni similare cu cele observate în clinica umană. Un fapt de cea mai mare importanță

Scanned with OKEN Scanner

în ce privește prognosticul este acela că fasciita gangrenoasă streptococică, caracterizată prin leziuni dermohipodermice profunde ce se întind pînă la aponevroză, se agravează prin tromboze vasculare (ale venelor femurale, iliace).

Anatomie patologică. Studiul pieselor operatorii relevă leziuni profunde dermohipodermice, ce se întind pînă la aponevroză, mușchii rămînînd intacți și ca o trăsătură esențială necroza hipodermică și a aponevrozei superficiale de unde numele de fasciită. Epidermul este normal, observîndu-se o vastă decolare buloasă, subepidermică. Se mai remarcă un edem enorm, care disociază dermul papilar, dermul superior și o parte a dermului mijlociu. Trombozele ca și edemul, amîndouă cauzate de toxine bacteriene, sînt la originea unei ischemii foarte pronunțate, care face infecția practic inaccesibilă acțiunii antibioticelor. Vasculita ar putea fi pusă pe seama unui mecanism analog fenomenului Sanarelli-Shwartzman.

Diagnosticul diferențial se face cu gangrena adevărată cu anaerobi și cu erizipelul. În gangrena „adevărată" se izolează diverse tipuri de germeni anaerobi; ea apare în urma unui traumatism important și se însoțește de crepitații și miros fetid.

În ce privește erizipelul, acesta se caracterizează prin frison inițial, temperatură foarte ridicată (40°) limitare netă a marginilor. Erizipelul spre deosebire de fasciita gangrenoasă streptococică este sensibil la antibiotice care pătrund în leziuni. În placardul erizipelatos, limfaticele sînt dilatate, dar nu se întîlnesc tromboze vasculare. Subiectiv, erizipelul este însoțit de durere locală, în timp ce bolnavul cu gangrenă devine progresiv și rapid insensibil la acest nivel.

Tratament. Mulți autori au încercat tratamente cu doze mari de antibiotice, asociate cu corticoterapie, heparină etc. Astfel, penicilina s-a administrat de la 3—12 milioane U.I./zi (Humair) pînă la 38 milioane U.I. (Paine); s-a mai administrat Keflin 12 g/zi, Fenoxipiren etc., leziunile rămînînd de regulă rebele la terapia medicamentoasă exclusivă. Această rezistență la antibiotice ar explica mortalitatea actuală mult mai ridicată prin fasciita gangrenoasă decît altădată.

Fasciita gangrenoasă trebuie tratată cît mai prec oce, prin debridare chirurgicală pînă la aponevroză, asociată desigur cu antibiotice în doze mari.

Gangrena streptococică a organelor genitale este o localizare rară. Debutul este reprezentat printr-un eritem difuz al organelor genitale, pe care apar flictene hemoragice ce duc la necroză. Starea generală este profund alterată cu febră, astenie, anorexie. În aceste leziuni se găsesc asociați și bacili gramnegativi. Din acest tip de gangrenă s-au izolat streptococi patogeni cu tendință la anaerobioză.

Celulita erizipeloidă apare mai ales la gambe, la adulți și la bătrîni. Începe sub forma unei dermite acute febrile, apoi apar flictene și colecții supurate ce duc la fistulizări și la zone întinse de necroză, cu adenopatie regională constantă.

Determină atingeri renale frecvente, cu retenție azotată pînă la 2 g uree. Starea bolnavului este profund alterată, prezentînd astenie și anorexie. Prognosticul este rezervat. Evoluția durează cîteva zile sau săptămîni, ducînd uneori

Scanned with OKEN Scanner

la sfîrşit letal. Se dosebeşte de erizipel prin localizarea procesului patologic la nivelul ţesutului celular subcutanat, iar evoluţia duce la supuraţie şi gangrenă. Se izolează de obicei streptococi cu tendinţă la anaerobioză.

Metode investigative

Examenul clinic trebuie adesea completat cu investigaţii de laborator. Pentru precizarea diagnosticului de streptococie cutanată, se practică în primul rînd examenul bacteriologic, iar în al doilea rînd o serie de investigaţii imunologice (ASLO) şi alergologice (I.D.R. la antigen streptococic, hemaglutinări pasive, T.T.L. etc.). Se mai folosesc în mod curent şi o serie de investigaţii de bază pentru urmărirea evoluţiei oricărei infecţii şi a apariţiei unei eventuale complicaţii: V.S.H., hemoleucogramă, sumar de urină. Pentru depistarea infecţiilor de focar se fac examene de specialitate: examen O.R.L., examen stomatologic, exsudat faringian.

Din punct de vedere bacteriologic, se pot efectua frotiuri şi însămînţări pe medii de elecţie.

Se ştie că streptococul răspunde prompt la tratamentul cu penicilină. În cazul apariţiei unei intoleranţe a pacienţilor la penicilină sau a asocierii streptococului cu alţi germeni, se impune efectuarea antibiogramei, care dă indicaţii preţioase asupra sensibilităţii *in vitro* faţă de un antibiotic sau chimioterapic.

Dezavantajele antibiogramei constau în faptul că necesită 18—24 de ore interval pentru aprecierea rezultatelor testării şi în aceea că rezultatele sensibilităţii *in vitro* nu se suprapun întrutotul celor ale sensibilităţii *in vivo*.

Testul ASLO (anticorpi antitoxici), a cărui limită normală este de 200 U.I., are o valoare deosebită atunci cînd creşte progresiv în cursul bolii. O menţinere în platou a titrului ASLO prevesteşte o complicaţie.

Penicilina, cortizonul, ACTH, administrate imediat, la debutul proceselor streptococice, blochează creşterea titrului ASLO.

În streptocociile cutanate de sensibilizare, testele cutanate interpretate judicios pot furniza date utile. Alergenul streptococic se prepară dintr-o suspensie de germeni omorîţi şi hidrolizaţi în diluţie de 1/10, 1/100. Ele dau de cele mai multe ori rezultate concordante cu testul de transformare blastică a limfocitelor, care este mult mai specific şi are avantajul de a fi efectuat *in vitro*. O metodă sensibilă pentru depistarea anticorpilor umorali o reprezintă hemaglutinarea pasivă.

Tratamentul general al streptocociilor acute, grave

În diversele manifestări acute, severe (erizipel, limfangită, pemfigus streptococic, impetigo, ectimă etc.), provocate de streptococul beta-hemolitic, grup A, tratamentul de elecţie îl reprezintă *penicilina*.

În caz de alergie la penicilină şi antibioticele înrudite, se recurge la eritromicină sau lincomicină şi se evită tetraciclinele sau alte substanţe antimicrobiene a căror acţiune este numai bacteriostatică.

Scanned with OKEN Scanner

În infecţiile cu streptococ beta-hemolitic grup A, M. Balş dă următoarea listă de antibiotice, oarecum în ordinea preferinţei şi eficienţei lor: penicilina G, la care tulpinile de streptococ beta-hemolitic sînt sensibile în proporţie de 100%; ampicilină, 100%; cefaloridina, 98%; eritromicina şi lincomicina în proporţie de 90—100%.

În streptococciile cutanate acute datorite virulenţei germenului, penicilina se administrează în doze medii de 800 000 U.I./24 ore—1 200 000 U.I./24 ore în 3—4 injecţii, în doze de — 200 000 U.I.—400 000 U.I. pe injecţie. Infecţia este astfel rapid lichidată, prevenindu-se eventualele complicaţii (endocardita reumatismală, glomerulonefrita acută).

Tratamentul se începe cu penicilină G, administrată i.m. şi durează 7—8 zile, putîndu-se încheia în unele cazuri cu penicilină retard pentru a prelungi acţiunea antibioticului şi a preveni reinfecţia din anturaj.

Familia mare a penicilinelor şi cefalosporinelor (cefaloridine, cefalexina, cefalotina) cuprinde antibiotice relativ labile, mai ales în soluţie, care trebuie utilizate imediat sau cel mult la 4—6 ore, la 12 ore dacă sînt ţinute la +4°. Ele au o acţiune puternic bacteriostatică şi bactericidă în faza logaritmică de multiplicare bacteriană. Penicilinele şi cefalosporinele pot fi inactivate de unele enzime specifice: beta-lactamaza (penicilinaza) de diferite provenienţe bacteriene, şi de unele amidaze.

De altfel, se ştie că penicilinaza purificată (Neutropen) poate fi utilizată pentru a anihila acţiunea penicilinei în cazul unor accidente alergice grave la acest antibiotic.

Penicilina şi cefalosporinele sînt adesea sinergice cu oligozaharidele (streptomicina) şi aminoglicozidele (kanamicina, gentamicina). În caz de septicemie streptococică, penicilina se poate administra în perfuzii i.v., făcute sub strictă asepsie, care să nu depăşească 100 000 000 U.I. (100 mega) în 24 de ore. În doze mari, se utilizează fie numai penicilina G sodică sau penicilina G sodică 96% asociată cu cea potasică 4% pentru a păstra între cei doi electroliţi proporţia din organism. Utilizarea exclusivă de penicilină G potasică în cantitate mare pe cale i.v. este periculoasă, putînd provoca stop cardiac.

Penicilina G, sarea de sodiu, este cea mai utilizată; ea se elimină rapid şi este mult mai puţin dureroasă decît cea potasică.

Procain-penicilina are un timp de înjumătăţire mai lung decît penicilina G sodică şi o acţiune uşor prelungită, la 4—6 ore. Efitard este un amestec de 300 000 U.I. procain-penicilină şi 100 000 U.I. penicilină G potasică. Megacillin - penicilină cu antihistaminic (chlamizol) are o acţiune ce se prelungeşte pînă la 12 ore, o toleranţă mai bună, cu rare accidente alergice. Benzatin-penicilina (Moldamin), penicilină-depozit, cu resorbţie lentă, injectată i.m. produce niveluri mai joase de penicilinemie, dar are persistenţă mai mare.

Meticilina, ampicilina şi cefaloridina, au o oarecare nefrotoxicitate de care trebuie să se ţină seama în cazul tratamentelor masive şi prelungite la bolnavii cu atingeri renale. Meticilina poate produce hematurie, febră medicamentoasă, iar ampicilina în special dismicrobism intestinal. Sensibilizarea la penicilină este relativ frecventă, putînd duce chiar la accidente mortale, fiind mai expuşi în special atopicii. Cînd preparatele sînt purificate, accidentele sînt mai rare, deşi posibile. Trebuie reţinut că accidentele la penicilină reprezintă, după unii autori, 10% din totalul reacţiilor postmedicamentoase.

Scanned with OKEN Scanner

Westerman şi colab. arată că accidentele la penicilină interesează 5—10% din indivizii ce au efectuat tratamente cu acest antibiotic.

Trebuie să arătăm că în streptocociile cutanate severe se impune izolarea germenului şi efectuarea antibiogramei şi depistarea sensibilităţii germenului faţă de alte antibiotice atît în cazurile de sensibilizare la penicilină, cît şi în asocierile morbide ale streptococului patogen cu alţi germeni.

Coexistenţa de streptococi cu stafilococi penicilinazopozitivi poate explica rezistenţa aparentă a streptococilor la penicilină. Aceasta se datoreşte de fapt nu unei adevărate rezistenţe a streptococilor faţă de penicilină, ci inactivării antibioticului în chestiune de către penicilinaza stafilococică. În aceste cazuri, se poate recurge la eritromicină sau peniciline rezistente la penicilinază şi care sînt ca atare active şi pe stafilococi producători de beta-lactamază.

Oxacilina, meticilina şi cefaloridina sînt antibioticele de elecţie în infecţiile mixte cu stafilococi producători de penicilinază.

Ţinînd seama de frecvenţa accidentelor alergice la penicilină G, s-a încercat înlocuirea sa cu peniciline semisintetice, dar acestea pot da reacţii încrucişate, sînt mai scumpe şi trebuie rezervate pentru infecţiile rezistente la penicilina G.

Un alt antibiotic activ asupra streptococului este *eritromicina*, care are puţine efecte secundare neplăcute, iar cînd acestea apar sînt uşoare şi reversibile.

Hughes şi Wen au subliniat calităţile eritromicinei în 62 de cazuri de impetigo. Ei au obţinut rezultate mai bune prin administrarea sistemică a eritromicinei decît în asociaţie cu neomicină, polimixină şi bacitracină în aplicaţii locale.

Tratamentul cu eritromicină a dus la dispariţia complicaţiilor organice. Medicaţia prezintă şi avantajul că se poate administra oral. Chisholm a obţinut rezultate asemănătoare.

Actualmente, efectele toxice ale eritromicinei sînt şi mai mult reduse prin folosirea preparatelor de tipul succinatului. Cît priveşte accidentele alergice cutanate la eritromicină, acestea nu s-au întîlnit decît în 0,5% din cazuri, iar manifestările anafilactice la acest antibiotic sînt cu totul excepţionale. Trebuie menţionat că s-au observat şi tulpini de streptococ rezistente la acest antibiotic, de aceea este de preferat a se verifica sensibilitatea cu ajutorul antibiogramei.

În alegerea antibioticului administrat local, trebuie respectat principiul ca acesta să fie diferit, adică altul decît cel administrat pe cale generală.

Pentru obţinerea de rezultate favorabile, trebuie să se realizeze *in vivo* concentraţii superioare prin doze de atac. În ce priveşte infecţiile cu streptococ din grupa D (enterococ), M. Balş consideră ca foarte potrivită şi chiar obligatorie asocierea penicilinei G sau mai bine a ampicilinei cu streptomicina sau cu kanamicină şi gentamicină. Acelaşi autor redă lista cîtorva antibiotice indicate de obicei în acest gen de infecţii: ampicilină (47—85% tulpini sensibile); eritromicină (80—90%); streptomicină (15—20%); kanamicină (12—30%); gentamicină etc.

Monoterapia antibiotică are în general mai multe şanse să fie activă decît o terapie asociată cu mai multe antibiotice din cauza antagonismelor şi a incompatibilităţii lor, care variază uneori de la o tulpină microbiană la alta. Astfel,

Scanned with OKEN Scanner

o serie de asocieri utilizate în anumite preparate comerciale (penicilină + sulfamide, penicilină + streptomicină; tetraciclină + novobiocină etc.) nu sînt de obicei superioare utilizării judicioase a unui singur medicament (M. Balş). În infecţiile grave, asocierea antibioticelor are un efect sinergic ce permite obţinerea unui rezultat superior; în infecţiile sistemice, unde tratamentul trebuie să fie prelungit şi este nevoie să fie evitată selecţionarea de mutante rezistente, ca şi în unele infecţii grave mai ales la copii şi unde terapia trebuie începută înainte de a se cunoaşte agentul cauzal, se poate administra de asemenea o asociere de antibiotice în speranţa că unul din ele este activ.

Dintre asocierile de obicei utile, citäm: penicilina G (sau ampicilina) cu meticilina; oxacilina cu un antibiotic oligozaharid (streptomicina sau kanamicina).

Aceste tratamente vor putea fi înlocuite de îndată ce se constată ineficacitatea lor sau atunci cînd apar indicaţii suplimentare privind agentul în cauză.

Ca incompatibilitate, amintim că penicilinele îşi pierd repede acţiunea în soluţii acide, glucozate, bicarbonatate, în dextran.

Imunoterapia. *Anatoxina streptococică şi vaccinul antistreptococic* sînt indicate în erizipelul recidivant.

Serul antistreptococic, azi extrem de rar sau de loc utilizat, datorită eficacităţii în general a antibioticelor, îşi găseşte indicaţia după prof. Sc. Longhin în unele forme grave septicemice întîlnite la debilitaţi şi anergici, administrîndu-se desigur după o prealabilă desensibilizare.

Gammaglobulinele sînt indicate la anergici, la cei care fac recidive şi se administrează în total 5—10 fiole i.m., după vîrstă şi gravitatea afecţiunii, iar la sugari 0,2 ml/kg corp.

Corticoterapia în tratamentul septicemiilor streptococice este de obicei formal contraindicată. Aşa cum arată M. Balş, în unele cazuri pare să fie de folos. Acest tratament nu ar trebui încercat decît dacă există o acoperire cu un antibiotic care şi-a făcut dovada eficienţei sale asupra germenului.

În asemenea situaţii, trebuie avut în vedere pericolul pe care-l prezintă impresia deseori falsă de securitate prin ameliorarea stării generale şi prin scăderea febrei datorită corticoterapiei, cu toate că procesul infecţios evoluează mai departe şi se poate chiar agrava.

Corticoterapia este rezervată anumitor forme de streptococii însoţite de erupţii secundare, cu tendinţă la diseminare rapidă şi generalizare.

Tratamentul local trebuie desigur individualizat în raport cu tipul clinic de strept cocie cutanată. Acest tratament va consta într-o bună dezinfecţie locală, ce se obţine prin deschiderea flictenelor, îndepărtarea crustelor, curăţirea secreţiilor foarte bogate în germeni patogeni etc. Pentru aceasta se recomandă spălarea leziunilor cu apă călduţă, fiartă în prealabil şi atingerea lor odată sau de două ori pe zi cu soluţie D'Alibour diluată 1/3—1/5 sau cu fenosept diluat 1/5 sau soluţie apoasă de violet de genţiana 1% etc. Se fac apoi aplicaţii de comprese umede cu acid boric 1—2% sau cu borax. În formele generalizate, înaintea tratamentului propriu-zis se vor face băi generale la care se adaugă permanganat de potasiu pînă la colorarea roz-palidă a soluţiei. Tratamentul prin comprese umede cu soluţii antiseptice se aplică numai 2—3 zile, deoarece prelungirea acestor aplicaţii duce la macerаţie şi favorizează extin-

Scanned with OKEN Scanner

derea infecției. Trebuie reținut că în fazele acute nu se aplică pomezi care rețin secrețiile și cresc congestia, ci numai comprese. În fazele subacute, se pot aplica paste sau chiar creme cu antibiotice: tetraciclină 3%, neomicină 0,5—1%; cloramfenicol 2%, la care se pot asocia corticoizi, respectiv derivați fluorinați.

În cazuri de infecție mixtă streptococică și cu b. piocianic, se poate asocia la celelalte antibiotice polimixina.

În ce privește erizipelul, acesta beneficiază mai puțin de tratamentul local. În cazul acestei manifestări acute streptococice trebuie insistat și asupra tratamentului leziunilor coexistente, și care reprezintă porțile de intrare pentru streptococ favorizînd și recidivele (rinita, micoze interdigitale).

Profilaxia suprainfecțiilor streptococice și a unor eventuale complicații (reumatism poliarticular, cardită reumatismală, glomerulonefrită) se face utilizîndu-se toate mijloacele terapeutice și igienicodietetice necesare. Avînd în vedere că infecția streptococică nu numai că nu conferă o imunitate antibacteriană, ci poate genera chiar o stare de hipersensibilizare la diferite fracțiuni antigenice ale streptococilor, este necesar ca fostul bolnav să fie ferit de noi contacte cu streptococii timp de 2—4 săptămîni după vindecare sau pe o durată mult mai îndelungată în cazul apariției unor complicații cu substrat alergic.

Profilaxia reinfecțiilor streptococice la convalescentul care reintră în mediul familial, unde de multe ori se găsesc purtători de streptococi, se face cel mai bine cu penicilină, prin administrarea la plecarea din spital a unei injecții de benzatin-penicilină de 100 000 U.I. la copil și 1 200 000 U.I. la adult.

În acțiunea de profilaxie a streptocociilor cutanate, o atenție deosebită trebuie acordată evitării microtraumatismelor care constituie porți de intrare ale streptococilor.

Combaterea streptodermiilor este o problemă de profilaxie generală, care privește măsurile de igienă individuală, aceasta fiind în raport cu nivelul de trai, material și cultural al colectivității.

Bibliografie

BLUMERG R. W., FELDMAN D. B. — *J. Pediat*, 1962, 60, 677—685.
BREESE B. B., DISNEY F. A., TALPEY W. B. — *Amer. J. Dis Child.*, 1966, 111, 128—132.
BALȘ M. — Terapia infecției, Ed. medicală, București, 1972.
CONU A., COLȚOIU AL. — Curs de dermato-venerologie infantilă, Litografia I.M.F., București, 1969.
CONU A. — Corelația dintre afecțiunile cutanate și patologia internă, Ed. medicală, București, 1967, p. 77—79.
CONU A. — Dermatologie, Ed. didactică și pedagogică, București, 1970.
CONU A., MATEESCU DESPINA — *Derm.-Vener. (Buc.)*, 1967, 5.
CONU A., COLȚOIU AL., MATEESCU DESPINA — *Viața med.*, 1967, 19.
DILLON H. C. jr. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1968, 115, 530—541.
DILLON H. C. jr. și colab. — *Amer. J. Epiderm.*, 1967, 86, 710—723.
DUMITRIU R., ROXIN T. — Tratamentul bolilor de piele, Ed. medicală, București, 1970.
DELAY R., WACHL R. — *Amer. J. Pest.*, 1966, 110, 3.
DILLON H. C., REEVES M. S., MAXTED W. R. — *Lancet*, 1968, I, 543.
DILLON M. C. — *J. Pediat.*, 1970, 76, 676.
DUDDING B. A., BURNETT J. N., CHAPMAN S. S., WANNMAKER L. W. — *J. Hyg. Comb.*, 1970, 68, 19,
FOX E. N., GROSSMAN B. J. — *J.* Immunol., 1969, 102, 970.

Scanned with OKEN Scanner

Fox E. N., Pachman L. M., Wittner M. K., Dorfman A. — Zentbl. Bekt Parazithle, *J. Abs. Orig.*, 1970, 214, 352.
Fritsch, William — *J. Amer. med. Ass.*, 1970, 214, 10/7, p. 1 862—1 868.
Hughes W. T., Van R. T. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1967, 113, 449—453.
Hughes W. T. — *Gen. Practic. Amst.*, 1969, 39, 78.
Johnson J. C., Stouerman G. H. — *Amer. Rev. Med.*, 1969, 20, 315.
Kablan M. H. — *Bull. rheum. Dis.*, 1969, 19, 560.
Kingston D., Glynn L. E., Gross A. — *Immunology*, 1003, 21.
Longin S., Dimitrescu Al. — Medicația afecțiunilor dermatologice, Ed. medicală, București, 1970.
Leavell Ullin W. J. — *J. Amer. med. Ass.*, 1968, 204, 8/20, 657—664.
Laugier P. — *Ann. Derm. Syph. (Paris)*, 1970, 97, 5—6, 493—500.
Markowitz M., Bruton H. D., Kuttner A. G., Leighton E. C. — *Pediatrics*, 1965, 35, 393.
Nicolau St. G., Bădănoiu Al. — Elemente de fiziopatologie dermatologică, Ed. medicală, București, 1968.
Nicolau ȘT. G., Baldovin Coralia, Conu A. — *Bul. ști. Secț., Șt. med. (Buc.)* I, 1951, 1971 — 1973.
Noble W. C. — *Brit. J. Derm.*, 1970, 82, 620.
Quinn R. W., Lomry L. N. — *Pediatrics*, 1967, 39, 778.
Parker M. T., Tomlinson A. J. H., Williams R.E.O. — *J. Hyg. Comb.*, 1955, 53, 458.
Longhin Sc., Dimitrescu Alex. — Medicația afecțiunilor dermatologice, Ed. medicală, București, 1970.
Top F. H., Wannamake L. W., Maxted W. R., Anthony B. F. — *J. exp. Med.*, 126, 667.
Voiculescu M. — *Viața med.*, 1959, 1, 377—379.
Zabriskie J. B. — *Zbl. Bact., I. Abt. Orig.*, 214, 339.
Wannamker L. W. — *New Engl. J. Med.*, 1970, 282, 23, 78.

Erizipeloidul Rosenbach, cărbunele cutanat, difteria cutanată

Erizipeloidul Rosenbach

Erizipeloidul Rosenbach este o dermită acută benignă, care trebuie recunoscută și tratată cît mai precoce, avînd în vedere cazurile recidivante și intervenția unor complicații (articulare, osoase sau limfatice), cît și cazurile grave generalizate, excepționale.

Afecțiunea este determinată prin inocularea de cele mai multe ori accidentală a bacilului rujetului porcului (*erysipelotrix rhusiopathiae*), germen grampozitiv, patogen pentru unele animale (porc, iepure, păsări), dar care trăiește ca saprofit la numeroase alte specii, de la care se poate contamina omul (mamifere, unele păsări, crustacei). Sînt expuse îndeosebi persoanele care, prin profesia lor manipulează cărnuri crude (măcelari, bucătari), medicii veterinari, crescătorii de animale, muncitorii din industria pielăriei, a săpunului și alte preparate animale.

Unii autori contestă unicitatea etiologică a erizipeloidului, incriminînd agenți diverși, de exemplu streptococul (Milian).

Leziunea se localizează de regulă la nivelul mîinilor, pe degete, în jurul porții de intrare, care poate fi o leziune minimă, adesea vindecată. După o incubație de 2—5 zile, cel mult de 2 săptămîni, apare o placă bine delimitată, eritematoviolacee, ușor reliefată, centrată de plaga inițială și uneori de o pustulă hemoragică sau de o bulă seroasă superficială. Leziunea se asociază cu o senzație de tensiune sau cu dureri vii, accentuate de căldură.

Scanned with OKEN Scanner

Placa se extinde încet pe faţa dorsală a mîinii şi la degetele vecine, fără să depăşească de obicei articulaţia mîinii.

S-au semnalat rareori alte localizări: antebraţ, braţ, faţă.

Evoluţia este benignă, fără interesarea stării generale, cu vindecare spontană în 2—3 săptămîni, dar cu posibilitatea persistenţei durerilor locale şi a unor recidive *in situ*, la interval de cîteva luni.

Rareori survin complicaţii articulare (artrite şi periartrite cronice dureroase), leziuni osoase, limfangite, adenopatii. Formele generalizate sînt excepţionale, dar cînd survin prezintă o deosebită gravitate, semnalîndu-se şi cazuri mortale.

Diagnosticul bacteriologic şi serodiagnosticul sînt nesigure; mai constantă, intradermoreacţia cu vaccin specific sau cu endoproteină poate confirma diagnosticul clinic.

Tratamentul precoce cu penicilină la care bacilul rujetului este sensibil, duce la vindecări rapide chiar în formele grave şi extensive. În aceste cazuri, se poate asocia şi streptomicina. Local, se recomandă aplicarea de pomezi ihtiolate 5—10% şi zăpadă carbonică.

Cărbunele cutanat

Cărbunele este o boală infecţioasă cu leziuni cutanate şi viscerale, determinată de bacteridia cărbunoasă. Prognosticul său grav din trecut a fost modificat de tratamentul cu antibiotice şi seroterapia specifică.

Boala apare la om prin inocularea cutanată în urma manipulării animalelor bolnave (oi, capre, cai, ovidee) sau a obiectelor provenind de la cadavre (lînă, păr). Animalele cărbunoase elimină bacilul prin urină şi fecale, contaminînd solul. Sporul bacilului, foarte rezistent, poate persista indefinit pe cadavre, pe obiecte şi în sol.

Contaminarea omului este de cele mai multe ori profesională, fiind mai frecventă la ciobani, măcelari, muncitori din industria pielii, a lînii, la producătorii de perii. Mai rară, infecţia extraprofesională se face prin obiectele amintite şi excepţional prin alimente. Transmisia interumană este accidentală.

Cărbunele cutanat, în forma sa impropriu numită pustulă malignă, se manifestă după o perioadă de 2—3 zile de la inoculare, ca o pată roşie, pruriginoasă, asemănătoare cu o înţepătură de purice. În 24—48 ore leziunea se acoperă de vezicule cu conţinut seros sau serohemoragic, se extinde rapid şi se necrozează în centru, luînd aspectul unei escare negre cu baza infiltrată, înconjurată de o coroană incompletă de vezicule şi de o zonă edematoasă. Leziunea este intens pruriginoasă şi se asociază cu o adenopatie satelită inflamatorie, dureroasă.

Edemul malign este o varietate de cărbune cutanat, localizat de obicei la pleoape sau buze, caracterizat printr-un edem important, moale, care creşte din oră în oră, asociindu-se cu o erupţie buloasă locală şi cu fenomene generale septicemice.

În absenţa unui tratament precoce, leziunea se extinde, se poate necroza, se instalează semnele generale, hemocultura se pozitivizează şi moartea survine în colaps în 8—10 zile în cazul pustulei maligne, mai rapid în edemul malign, la 2—3 zile în formele fulgerătoare.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul trebuie precizat cu rapiditate și tratamentul administrat de urgență pentru a salva bolnavul.

Cărbunele poate fi deosebit cu ușurință de furuncul sau de erizipel, mai greu în cazul unei înțepături de insectă cu erupție veziculoasă și formarea unei plăci gangrenoase. Leziunile determinate de bacteridiile pseudogangrenoase, nepatogene pentru animal, sînt eliminate prin examenul bacteriologic.

În cărbunele cutanat, frotiul din conținutul veziculelor sau lichidul din edem evidențiază streptobacili grampozitivi, sporulați, cu capetele tăiate drept, care dau colonii caracteristice în bulion și geloză alcalină, prezintă o intensă capacitate proteolitică și sînt puternic patogene pentru cobai și șoareci.

Tratamentul trebuie administrat de urgență, înaintea confirmării bacteriologice. Antibioticul de elecție este penicilina, iar în cazurile relativ rezistente, se recurge la eritromicină sau tetraciclină. Doza zilnică de penicilină va fi de 1 600 000—3 200 000 U.I. administrată în cantități egale din 4 în 4 ore. În formele grave, se va recurge la doze mai mari, eventual la perfuzii.

Durata tratamentului este de 6—12 zile. Se poate asocia corticoterapie. Tratamentul cu ser anticărbunos (100—200 ml/24 de ore) nu mai este în prezent indispensabil, cu atît mai mult cu cît acest tratament expune la accidentele clasice ale seroterapiei.

Antraxul sub toate manifestările sale este o infecție de declarare și izolare obligatorie într-un serviciu de boli infecțioase.

Profilaxia bolii constă în vaccinarea animalelor, dezinfecția solului și a produselor contaminate.

Difteria cutanată

Leziunile cutanate determinate de bacilul difteric pot apărea concomitent cu o angină diftерică sau izolat, la nivelul unei plăci sau a altor soluții de continuitate, care constituie poarta de intrare pentru bacilul Löffler.

Difteria, indiferent de localizarea ei, este o boală de izolare obligatorie.

În evoluția difteriei cutanate pot apărea complicații grave (insuficiență circulatorie și respiratorie), ca și în cazul localizărilor mucoase, ceea ce obligă la instituirea precoce a unui tratament adecvat și la supravegherea atentă a bolnavilor.

Difteria cutanată, mai frecventă la copii, îmbracă de cele mai multe ori aspecte clinice necaracteristice: forma impetiginoasă, intertriginoasă, aspect de ectimă și, mult mai rar, forma ulceroasă, acoperită cu pseudomembrane, groase, cenușii, aderente. Localizarea leziunilor se face mai adesea în zonele periorificiale, (gură, nas, vulvă), pliurile retroauriculare, la degete, la nivelul plăgilor (de exemplu plaga cordonului ombilical). Ganglionii sateliți sînt măriți de volum și dureroși. Se pot asocia uneori simptome generale: temperatură moderată, astenie, paloare.

Examenul bacteriologic evidențiază prin frotiuri și culturi bacili Löffler, grampozitivi, grupați în palisadă sau în litere chinezești; se dezvoltă bine pe serul coagulat de bou și pe mediul selectiv cu telurit de potasiu, pe care-l înnegrește.

Scanned with OKEN Scanner

Suspiciunea de difterie impune izolarea într-un serviciu de specialitate şi instituirea rapidă a tratamentului, chiar înainte de confirmarea bacteriologică.

Tratamentul antimicrobian de elecţie se face cu eritromicină 2—3 g/24 ore la adult, şi 40—60 mg/kg corp la copil, timp de 8—12 zile. Se mai pot utiliza ampicilina sau cefaloridina.

Se asociază un tratament antitoxic cu ser antidifteric în doze de 3 000—7 000 U.I./kg corp, i.m. sau i.v. în funcţie de forma clinică şi numai după testarea cutanată (I.D.R. cu ser diluat 1/10). În continuare, se asigură imunizarea activă cu anatoxină.

Local, se aplică pansamente cu ser antidifteric, soluţie de cloramină sau pensulaţii cu coloranţi.

Zona Zoster

Date generale

Herpesul zoster prezintă, pentru majoritatea medicilor practicieni, un interes continuu. Pe planul practicii medicale, această afecţiune cu caracter acut, care se însoţeşte adesea de dureri foarte mari, necesită o atenţie deosebită şi un tratament antalgic imediat şi eficient. Topografia sa clinică foarte variată (zone rahidiene cefalice, manifestări neuroviscerale) face ca această ectodermoneuroviroză să constituie o preocupare nu numai pentru dermatolog şi infecţionist, ci şi pentru oftalmolog, stomatolog, internist şi medicul de medicină generală.

Cazurile grave de zona zoster, hemoragice, necrotice şi gangrenoase, apărute în special la bătrîni şi anergici sau cele generalizate, cu aspect variceliform, frecvent întîlnite la cei cu boli de sistem (leucoze limfoide, reticuloze etc.) sînt de o gravitate deosebită, cu un caracter de mare urgenţă şi ridică serioase probleme din punct de vedere terapeutic.

O preocupare specială merită zona oftalmică, ce se poate însoţi de complicaţii oculare grave şi care necesită un tratament foarte atent, situaţie în care avizul oftalmologului este indispensabil.

Tratamentul algiilor postzonatoase, persistente, rebele, constituie de asemenea una din problemele medicale dificile, domeniu în care s-au încercat variate metode terapeutice, cu rezultate adesea ineficiente.

Pe plan etiopatogenic, un interes deosebit a trezit în ultimul deceniu studiul relaţiilor etiopatogenice dintre zonă şi varicelă care au dus la stabilirea identităţii, a unicităţii virusului V. Z.

Unele tratamente noi, antivirale, care s-au încercat în ultima vreme şi în herpesul zoster, în special în formele sale mai grave, merită, de asemenea, a fi cunoscute.

Etiopatogenie. După individualizarea varicelei din grupul afecţiunilor virale veziculopustuloase şi a zonei zoster ca maladie infectocontagioasă, dat fiind aspectul lor morfoclinic diferit, era de aşteptat ca fiecare din aceste mani-

Scanned with OKEN Scanner

festări să fie interpretate din punct de vedere etiologic în lumina concepției dualiste, ca datorite fiecare unui virus deosebit.

O serie de observații de ordin epidemiologic au evidențiat însă relațiile strînse ce există între aceste două afecțiuni.

Studii de microscopie electronică au arătat recent că cele două virusuri au formă și mărimi asemănătoare, aspectul unor corpi sferici cu diametrul de 40 milimicroni.

Cercetările lui Weller și Stoddard pe culturi de fibroblaști umani au arătat un efect citopatic identic, atît în izolările de virus obținut din veziculele de zonă, cît și din cele de varicelă.

Și studiile imunoserologice confirmă ideea că cele două manifestări clinice sînt produse de același agent infecțios viral.

Reacțiile de fixare a complementului cu lichid de zona zoster sau cruste variceloase ca antigen și serul de convalescent determină reacții de fixare încrucișată între cele două boli. În plus, serul de convalescent produce aglutinarea încrucișată a corpusculilor elementari la microscopul electronic. Și în cultură apar reacții de precipitare încrucișată.

Studiile lui Field au stabilit că un atac de varicelă simplă dă imunitate împotriva zonei și invers. Există totuși o diferență între titrul anticorpilor în cele două boli. Acest fapt sugerează că răspunsul imun la virusul V. Z. nu este complet și acesta nu este eliminat decît parțial.

Părerea acceptată în general este că varicela reprezintă răspunsul gazdei neimune la acest virus, iar zona, răspunsul gazdei parțial imune.

În varicelă, virusul pătrunde pe calea tractului respirator și determină o viremie care are ca rezultat formarea de leziuni focale multiple pe piele și mucoase. Zona zoster ar rezulta dintr-o activare a virusului latent sau dintr-o reinfecție, fapt ce permite să înțelegem caracterul limitat al erupției și posibilitatea sa de apariție sub influența unor factori favorizanți.

Orice infecție virală acută, așa cum este și zona, nu este în mod obligatoriu o primă infecție. Zona nu este cel mai adesea decît o recădere a primoinfecției din copilărie, care este varicela, o manifestare a unei infecții virale cronice, latente. Înainte de recădere, virusul, se află în stare de latență, „de provirus" în celulele neurale senzitive ale ganglionilor posteriori ai rădăcinilor corespunzătoare erupției, într-o stare de biofit, în care timp nu se mai înmulțește și nu este infecțios.

Virusul V. Z. este unul dintre cei mai vechi agenți infecțioși ai omului, fapt relevat atît de manifestările sale clinice lipsite de gravitate deosebită, cît și prin aceea că omul este singurul purtător al acestui agent infecțios, ce nu se poate transmite animalelor de experiență. Sub forma sa de provirus neurotrop, virusul V. Z. este endemic și infectează uneori cea mai mare parte din populație, dar fără semne clinice manifeste.

Adaptat astfel, virusul poate să-și asigure supraviețuirea și transmiterea unor noi generații în absența epidemiei de varicelă. Cele mai multe argumente pledează pentru faptul că zona zoster rezultă foarte probabil dintr-o reactivare a virusului latent din ganglionii spinali. Mai devreme sau mai tîrziu, organismul este luat prin surprindere. Recidiva este posibilă frecvent, dar nu se produce un atac de zona zoster decît atunci cînd cantitatea de anticorpi circulanți scade sub valoarea critică necesară neutralizării virusului reactivat.

Scanned with OKEN Scanner

Acesta iese din condiţia sa de dependenţă nevătămătoare şi trece în stadiul infecţios, virulent, se înmulţeşte, distruge celula în care a stat izolat, parcurge ramurile senzoriale şi scapă din terminaţiile nervoase senzitive în piele, unde apoi se înmulţeşte şi dă erupţii tipice.

În drumul său de la ganglionii spinali la piele, virusul dă o reacţie inflamatorie intensă, cu hiperemie, hemoragie şi veziculaţie cu lichid bogat în agentul viral şi care constituie sursa de contagiune pentru copiii care contractează varicela de la pacienţii cu zona zoster.

Topografia erupţiei de zona zoster nu este niciodată calcată perfect pe aria nervului senzitiv, ea fiind un efect al lezării filetelor parasimpatice, ceea ce explică veziculaţia eratică.

Cît priveşte rolul reinfecţiei în zona zoster, nu există dovezi suficiente în această privinţă. Herpesul zoster apare în mod cu totul sporadic în epidemia de varicelă.

Ipoteza lui Burnett care sugerează că zona este reacţia unui organism imunizat la o reinfectare în urma unui contact prelungit cu un caz de varicelă sau zoster, nu este confirmată de mai mulţi autori. Miller şi Brunell (1970), în studiul lor pe 108 bolnavi cu zoster, găsesc că numai 4 din aceştia au avut o posibilitate recentă de expunere la varicelă sau zoster.

Unicul drum confirmat epidemiologic în suficientă măsură în relaţiile dintre cele două boli, relevă faptul că contactul copiilor cu un bolnav cu zona zoster poate avea ca urmare o varicelă, dar într-o epidemie de varicelă incidenţa zosterului este întîmplătoare (Simpson, 1965). Ca termen general, s-a acceptat reinfecţia.

Thomson şi Roberston (1971) relatează cazuri de incidenţă a zonei zoster după varicelă, iar Berlin şi Campbell (1970), o epidemie de zona zoster după administrarea de corticoizi şi imunosupresive. Este posibil ca atunci cînd se asociază o imunitate scăzută şi contactul cu o sursă de infecţie, să apară reinfecţia, dar aceasta este foarte rară şi cu totul ocazională.

Asemenea cazuri se pot întîlni la pacienţi cu leucemie cronică, unde rezistenţa imunologică deficitară facilitează o viremie cu leziuni generalizate de aspect varioliform, fapt ce poate fi explicat printr-o reinfecţie, dar şi, poate mai degrabă, printr-o reactivare.

În ce priveşte incidenţa herpesului zoster în rîndul populaţiei, după datele lui R. E. Hope Simpson, aceasta este de 4‰. Acest coeficient de ansamblu nu dă însă nici o imagine concludentă asupra incidenţei şi severităţii bolii în funcţie de *vîrstă*, fapt ce nu trebuie ignorat. Zona zoster poate fi întîlnită mai rar, dar nu excepţional, şi la copii, uneori chiar după naştere, îmbrăcînd însă forme mai uşoare, mai puţin dureroase sau chiar abortive. Din totalitatea cazurilor noastre, am înregistrat 4 cazuri la copii între 4 luni şi 14 ani, la un număr 101 de bolnavi studiaţi de noi între 1963 şi 1973.

Aşa cum arată R. E. Hope Simpson, adulţii vîrstnici şi în special septuagenarii prezintă o incidenţă de 5 ori mai mare decît cei de vîrstă mijlocie şi de 12 ori mai mare decît cei sub vîrsta de 10 ani. Se apreciază că zona zoster apare în 60% din cazuri peste vîrsta de 45 ani.

La vîrstă avansată se întîlnesc şi cazurile cele mai grave, cu sechele şi dureri postzonatoase, care pun cele mai dificile probleme terapeutice. Din studiul repartiţiei cazurilor noastre pe grupe de vîrstă, cea mai mare incidenţă

Scanned with OKEN Scanner

a apărut la persoanele între 55 şi 85 de ani, cu un croşet mult mai ridicat între 65 şi 75 de ani.

În ce priveşte distribuţia pe *sexe*, herpesul zoster afectează aproximativ în egală măsură femeile şi bărbaţii. Din cele 101 de cazuri urmărite de noi, 58 erau bărbaţi şi 43 femei.

Se descriu zone zoster simple, care nu sînt corelate patogenic în mod evident cu nici un fel de factori declanşatori şi zone relevate de unii factori favorizanţi. Într-un amplu articol asupra factorilor ce facilitează apariţia herpesului zoster, Bodin şi Labet denumesc acest ultim tip de manifestări, zone secundare.

Majoritatea autorilor apreciază că zona zoster poate să survină în urma unui traumatism, a unei debilităţi marcate a organismului (tumori primitive sau metastatice ale sistemului nervos, carcinoame cu alte localizări etc.); în alte afecţiuni maligne sistemice. De asemenea, zona zoster este adesea favorizată şi de afecţiuni infecţioase acute şi cronice, ca şi de diverse intoxicaţii prin medicamente conţinînd derivaţi de arsenic, de aur.

Se citează apariţia zonei zoster în cursul unor afecţiuni metabolice (diabet, gută etc.), ca şi în situaţii ca: şoc seric, piretoterapie, oboseală, şoc afectiv, sarcină.

În ce priveşte rolul traumatismului, sînt citate numeroase exemple: după o contuzie, o fractură, o intervenţie pe un anumit teritoriu nervos (de exemplu zona trigemenului după intervenţia pe ganglionul Gasser; zona lombară după puncţie lombară sau rahianestezie).

Zona zoster din sfera bucomaxilofacială este favorizată mai adesea de factori traumatici şi iritaţii locale (resturi radiculare, distrucţii coronare, plăgi postextracţionale), după cum poate să apară şi ca zonă reflexă, expresie a unei afecţiuni viscerale metamerice (extracţii dentare, pulpite şi parodontite acute).

Zonele zoster apărute pe fond neoplazic sînt expresia unui mare deficit al rezistenţei organismului, şi, aşa cum arată Huguénin într-un studiu pe 50 de asemenea cazuri, există corespondenţă topografică între localizarea cancerului şi a infecţiei virale zosteriene. Erupţia survine în stadiul mai avansat şi frecvent după radioterapie.

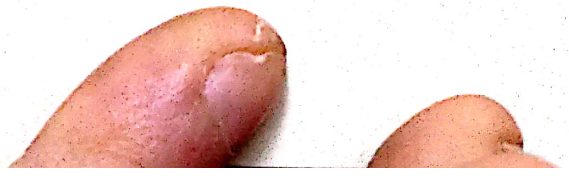
De altfel, aplicarea radioterapiei la un bolnav sub imunosupresive, aşa cum a observat Refkind, a facilitat apariţia unei zone grave generalizate.

Am vrea să amintim şi cîteva din aspectele etiopatogenice şi epidemiologice ale cazurilor observate de noi.

În antecedentele bolnavilor noştri, ca factori de teren, am întîlnit frecvent boli digestive, hepatită cronică, boli cardiovasculare cu arterioscleroză sistemică, diabet. Am mai întîlnit adesea, printre factorii favorizanţi, corelaţi direct cu apariţia zonei zoster, stări gripale, pneumonie şi, rareori, bolnavi cu antecedente de infecţie sifilitică.

În două din cazurile noastre, zona zoster a evoluat asociată cu tumori maligne, la o bolnavă cu un cancer mamar şi la o alta cu un cancer de stomac, cu localizare topografică strîns corelată cu cea a tumorii respective.

Am întîlnit 6 cazuri de zonă generalizată, variceliformă. Un caz coincidea cu o leucoză limfoidă cronică, alt caz cu o limfogranulomatoză malignă



Scanned with OKEN Scanner

Hodkin, şi în alte 4 cazuri era vorba de pacienţi mai în vîrstă, fără boli ale sistemului hematopoietic; doi din aceşti pacienţi aveau însă o arterioscleroză avansată. La o bolnavă, pe fondul unei leucoze cronice limfoide, a apărut o zona zoster oftalmică mai gravă, asociată cu o pareză facială periferică de origine zosteriană.

Simptomatologie

Herpesul zoster este caracterizat prin durere şi erupţie veziculoasă cu topografie segmentară, unilaterală, de-a lungul distribuţiei cutanate a ganglionului radicular afectat. Debutul îl constituie sindromul dureros, care precede cu cîteva ore sau chiar zile erupţia.

Durerea, adesea foarte intensă, este simptomul principal al bolii. Ea se manifestă ca o durere continuă sau ca o arsură, cu distribuţie caracteristică, care face ca diagnosticul să fie uşor de precizat, chiar înaintea apariţiei erupţiei. Durata şi intensitatea durerii cresc cu vîrsta. Durerea preeruptivă, ca şi cea asociată erupţiei, nu sînt însă atît de intense ca cea postzonatoasă.

În afara durerii descrise, la majoritatea bolnavilor pielea de pe suprafaţa afectată este hiperestezică, încît simpla atingere cu vestmintele provoacă o senzaţie dureroasă puternică. Confundarea durerii prezosteriene cu o durere reumatoidă şi aplicarea de revulsive poate face ca erupţia de herpes zoster pe segmentul de piele iritat să fie şi mai severă, mai violentă, fapt care contraindică, în general, aplicarea unei terapii locale.

Sindromul eruptiv devine manifest în perioada de stare. În 50% din cazuri apare în primele 48 de ore de la debutul bolii. Erupţia uşurează foarte mult precizarea diagnosticului, dată fiind gruparea leziunilor în bandă unilaterală. Iniţial apare un eritem, iar după 24 de ore veziculele, la început mici, perlate, izolate sau în ciorchine, putînd conflua formînd bule policiclice, care se pot ulterior pustuliza.

Durata medie a erupţiei este de 3 săptămîni, variind între limitele de 1—6 săptămîni. Erupţia se poate însoţi de febră moderată, uneori de splenomegalie, leucocitoză cu polinucleoză şi eozinofilie, reacţie meningeală aproape constantă, de obicei infraclinică, cu albuminorahie şi limfocitoză moderată.

Forme clinice

Formele clinice se definesc în funcţie de gravitatea şi topografia leziunilor. După aspectul morfologic al erupţiei, pot fi întîlnite forme abortive, ce au ca simptom unic nevralgia unilaterală fără erupţie, forme eritematoase etc., sau forme cu eziuni mai grave, hemoragice, foarte rar necrotice, gangrenoase şi excepţional formele generalizate, variceliforme.

Din punct de vedere topografic, se întîlnesc zone ale extremităţii cefalice şi zone rahidiene.

Localizările cefalice ating un coeficient ce variază după diverşi autori între 10% şi 16% din acest tip de manifestări. Zona oftalmică este cea mai frecvent întîlnită. Alte forme de zone zoster la extremitatea cefalică sînt:

Scanned with OKEN Scanner

zona maxilarului superior, a maxilarului inferior, localizarea auriculară geniculată şi zona bucofaringiană.

Zonele rahidiene pot avea localizări cervicale, subclaviculare, intercostale (cea mai frecventă localizare), zone lomboabdominale şi sacrate.

Zonele cefalice. Bergreen şi Schüller, în statistica lor, efectuată pe 2 014 cazuri, au întîlnit localizări cefalice ale zonei în 16% din cazuri. În afara frecvenţei, faptul cel mai deosebit care trebuie îndeaproape luat în seamă este acela că zonele zoster ce apar pe traiectul unor nervi cranieni sînt şi cele mai grave.

Este frecvent observată zona zoster a trigemenului. În ordinea frecvenţei, ramurile interesate sînt cele ale nervului optic Willis, apoi nervul maxilar superior şi nervul maxilar inferior.

Zona zoster a altor perechi de nervi cranieni este mai rară. Dată fiind frecvenţa şi gravitatea zonei zoster oftalmice, complicaţiile sale, vom acorda o atenţie deosebită descrierii acestei forme de zonă.

Herpesul zoster oftalmic este localizarea cea mai frecventă după cea intercostală, şi cea mai gravă, întrucît dă sechelele cele mai redutabile, mai ales la vîrstnici. Ea este consecutivă localizării infecţiei virale la nivelul nervului oftalmic Willis în totalitate sau numai la una din cele trei ramuri ale sale.

Se manifestă printr-un amestec de dureri superficiale şi profunde, unilaterale, de tipul unei arsuri în regiunea frontoorbitară. Pe acest fond survin fosfene specifice nevralgiei de trigemen pe teritoriul oftalmic. Se poate asocia şi o adenopatie de aceeaşi parte.

Erupţia cuprinde topografic toate teritoriile de distribuţie a oftalmicului sau numai a uneia din ramurile sale:

a) Zona frontalului, care interesează fruntea şi pielea capului pînă la vertex şi partea superointernă a pleoapei superioare, care este infiltrată şi edematiată, realizînd o falsă ptoză.

b) Zona lacrimală, mai rar întîlnită, interesează jumătatea externă a pleoapei superioare şi a conjunctivei bulbare, regiunea temporomalară, erupţia putîndu-se însoţi de lăcrimare abundentă.

c) Zona nazală este cea mai gravă din punctul de vedere al manifestărilor oculare. Este adesea asociată zonei frontale. Poate interesa numai una din cele două terminaţii ale nervului realizînd:

— Zona nervului nazal intern cu afectarea lobului nazal a mucoasei foselor nazale, partea anterioară a cloazonului, îmbrăcînd tabloul clinic al unei corize dureroase unilaterale.

— Zona nervului nazal extern cu interesarea aripii şi rădăcinii nasului, partea internă a pleoapei superioare, adesea a conjunctivei şi corneei, aceasta fiind forma cea mai severă.

Atingerea oculară în cursul zonei oftalmice se observă la 1 din 2 cazuri (Thibaut, Galopeau), fapt ce trebuie descoperit sistematic. În ciuda fotofobiei şi edemului palpebral, trebuie căutate leziunile corneene, ce se pot evidenţia de oftalmolog la nivelul fantei palpebrale, irisului etc. Esenţial este să se caute anestezia corneeană, semn de cea mai mare gravitate. Evoluţia este cel mai adesea favorabilă, în 15—21 de zile. Poate fi însă prelungită de complicaţii, care survin cînd este interesat mai ales nervul nazal intern.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste complicaţii pot fi precoce, simultane cu erupţie şi pot atinge conjunctiva, fără a lăsa urme, corneea, provocînd ulceraţii şi printr-o extindere în suprafaţă keratita interstiţială, apoi irisul şi corpii ciliari realizînd irite şi iridociclite. Toate aceste leziuni precoce sînt însă de regulă benigne şi dispar fără sechele. O complicaţie rară, dar gravă, este nevrita optică, prin atrofie optică secundară. Paraliziile oculomotorilor, relativ frecvente, pot fi reversibile cînd sînt precoce, dar paraliziile pupilei sînt de obicei tardive şi definitive.

Complicaţiile pot apărea şi tardiv, atingînd în special corneea, unde se produce keratita neuroparalitică care poate fi superficială, mai uşoară sau foarte gravă, profundă, parenchimatoasă cu opacifiere durabilă. Pot fi atinse şi celelalte membrane oculare: sclerotica, corpul ciliar realizînd o iridociclită torpidă, ce poate ajunge pînă la un glaucom secundar. Se citează şi cazuri de tromboză a venei centrale a retinei (Zolog), fie prin acţiunea directă a virusului asupra globului ocular, fie prin tulburări ale simpaticului vasomotor.

În cazuistica noastră, zonele cu localizări oftalmice au fost frecvente, dat fiind şi faptul că acestea se internează toate în spital datorită gravităţii localizării respective (fig. 10, 11, 12).

Alte localizări, mai rare, la nivelul extremităţii cefalice, pe ramurile trigemenului, sînt:

— *Zona maxilarului superior* cu localizarea erupţiei pe pleoapa inferioară, pe obraz, pe regiunea genianã, pe aripa nasului şi buza superioară.

— *Zona maxilarului inferior* cu atingerea buzei inferioare a bărbiei, a regiunii auriculotemporale, faţa internă a obrazului şi jumătatea limbii înaintea V-ului lingual.

O altă localizare a zonei zoster la nivelul nervilor cranieni este cea *otică* (auriculară, geniculată).

În forma sa completă, erupţia este localizată în zona Ramsay Hunt, zonă de forma unui trunchi de con care atinge cu vîrful timpanul şi a cărui bază mare o constituie conca auriculară, iar suprafaţa laterală, conductul auditiv.

Durerea intensă la nivelul pavilionului produce o iradiere în tîmple şi poate fi însoţită de anestezie sau hipoacuzie. Acest tip de zonă, cunoscut şi sub denumirea de „sindrom Ramsay Hunt", se poate însoţi de o paralizie facială fugace de tip periferic şi de vertije discontinui, care intervin spasmodic pentru cîteva secunde.

În cazul unei erupţii insuficiente, este nevoie de un examen atent de specialitate.

În manifestări de acest tip, cu tulburări auditive şi de echilibru, medicul trebuie să prevină pacientul asupra pericolului unui atac prin surprindere şi a consecinţelor sale în condiţiile traficului rutier.

Zona bucofaringiană interesează perechile IX şi X şi se întinde, după caz, la limbă, văl palatin, faringe şi chiar la laringe.

În afara formelor grave, cu localizări la nivelul nervilor cranieni şi în special al oftalmicului, a formelor necrotice şi gangrenoase întîlnite uneori la bătrîni şi anergici, aspecte clinice particulare sau deosebit de grave mai poate îmbrăca zona zoster în formele generalizate, variceliforme, cu precădere la bolnavi cu hemopatii maligne.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 10

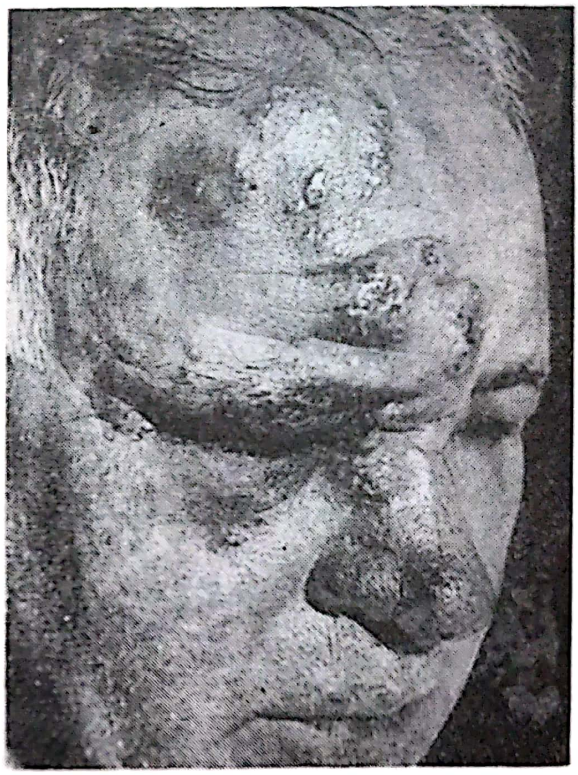


Fig. 11

Fig. 10 — *Zona zoster necrotizantă fronto-parietală.*

Fig. 11 — *Zona zoster oftalmică dreaptă cu complicații oculare* (conjunctivită și keratită superficială).

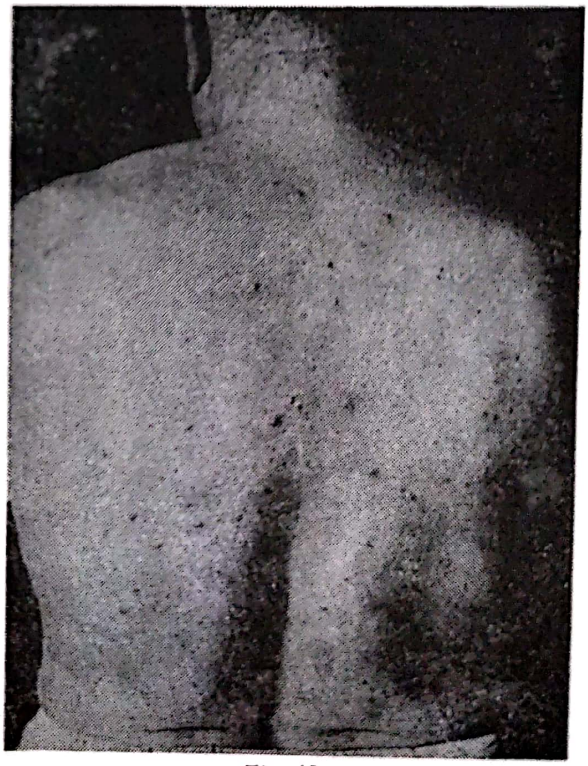


Fig. 12

Fig. 12 — *Leziuni variceliforme diseminate pe torace la bolnavul din fig. 11.*

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 13

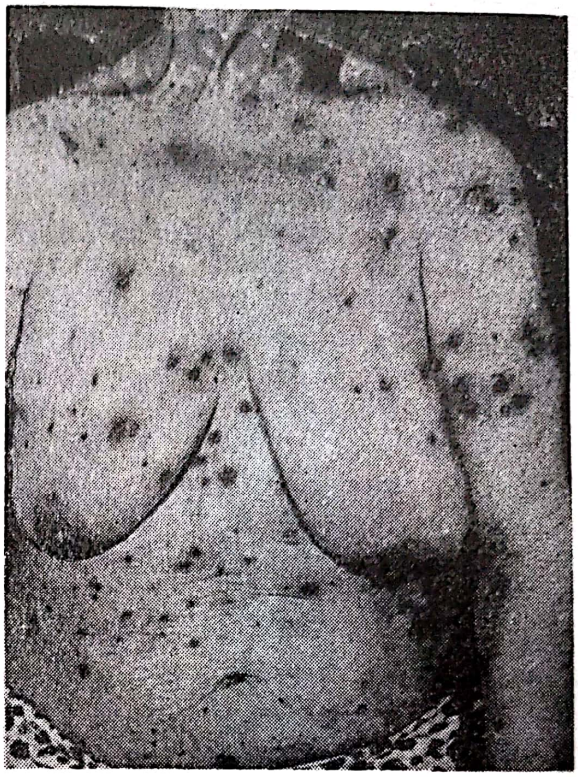


Fig. 14

Fig. 13 — *Zona zoster la o bolnavă cu leucoză limfoidă* (după A. Conu și M. Ivan).

Fig. 15

Fig. 14 — *Leziuni diseminate de zonă pe toracele anterior la bolnava din fig. 13.*

Fig. 15 — *Leziuni diseminate de zonă pe toracele posterior la bolnava din fig. 13.*

Scanned with OKEN Scanner

Forme generalizate fără asocierea cu tumori sau boli de sistem de tipul hemopatiilor maligne, am întîlnit în 4 cazuri. Evoluţia acestor bolnavi a fost favorabilă. Situaţii mai grave se prezintă atunci cînd zona zoster generalizată evoluează pe o hemopatie malignă (fig. 13, 14, 15).

Numeroase lucrări au relevat faptul că hemopatiile maligne sînt asociate cu o creştere a incidenţei zonei şi cu apariţia unor manifestări generalizate grave.

Unele statistici arată că zona zoster a fost întîlnită la 0,85% din bolnavii cu afecţiuni maligne, boala apărînd la 9% din cazurile de boală Hodgkin şi la 2% din cele cu leucemie.

Un studiu efectuat într-un spital de copii arată că 3% din copiii internaţi cu boala Hodgkin sau cu leucemie au făcut zona zoster. Pacienţii cu leucemie limfatică cronică şi hipoglobulinemie au făcut adesea complicaţii de tip zona zoster. La astfel de pacienţi, zona, în forma diseminată, poate fi fatală.

Tratamentul cu antimitotice şi cu corticoizi este şi el responsabil de incidenţa crescută a zosterului generalizat grav la aceşti bolnavi, efectul imunosupresiv putînd reactiva virusul latent.

Hilleman, studiind 475 de hemopatii maligne de diverse forme, arată că 81 de subiecţi cu leucemie acută nu au prezentat zona, în timp ce din 307 pacienţi cu leucoze cronice, în special limfoide, cu limfoame sau mielom, 25 (7,9%) au avut herpes zoster (10 cazuri cu boală Hodgkin, 4 cu limfosarcom, 4 cu leucoze limfoide cronice, 3 cu mielom şi 2 cu leucoze mieloide).

Zona apare cel mai adesea la bolnavii cu limfoame, ca o complicaţie banală a leucozei limfoide cronice şi este rară în leucozele mieloide, fapt ce sugerează o relaţie între ţesutul limfoid şi infecţia virală.

Lucrări recente au confirmat realitatea unei deficienţe a globulinelor anticorpale în leucozele limfoide cronice şi limfosarcom. Scăderea anticorpilor globulinici la aceşti pacienţi îi face mai sensibili la infecţia virotică.

Complicaţii

Într-un amplu articol de sinteză, Kissel şi Deureux au trecut în revistă complicaţiile herpesului zoster, care sînt frecvente şi uneori chiar grave. Alături de complicaţii trebuie amintite şi sechelele postzosteriene.

Cea mai frecventă dintre complicaţii este infecţia secundară piococică a erupţiei veziculoase de zona, întîlnită foarte adesea şi de noi. O atenţie specială merită cunoaşterea complicaţiilor viscerale şi nervoase. În ce priveşte răspunsul visceral al infecţiei cu virus V.Z., se pot întîlni:

— manifestări respiratorii: congestie, pleurezie;
— manifestări cardiovasculare: tahicardie paroxistică; sindrom anginos;
— manifestări digestive: disfagie, anorexie, vărsături, gastrită hemoragică, sindrom pseudoocluziv;
— manifestări urogenitale: colică nefretică, hematurie.

Aceste manifestări au fost considerate multă vreme ca expresia unor fenomene reflexe ale zonei cutanate. Acceptîndu-se acest punct de vedere, s-a ajuns

Scanned with OKEN Scanner

și la concluzia existenței unor manifestări viscerale de origine zosteriană, directă, al căror mecanism de producere este același ca și cel din leziunile cutanate.

Ramurile senzitive posterioare conțin, pe lîngă fibre mielinice, și fibre amielinice centripete. Fibrele amielinice pornesc de la nivelul receptorilor cutanați, dar și din teritoriile profunde viscerale. Iritația fibrelor mielinice în orice punct al traiectului lor poate da naștere la leziuni atît la nivelul pielii, cît și în organele profunde.

Leziuni cutanate și viscerale concomitente ca debut și evoluție se întîlnesc rar. De cele mai multe ori, manifestările viscerale preced cu zile sau săptămîni pe cele cutanate.

Manifestările cutanate ar reprezenta, după unii, suferința unui organ ce a servit drept poartă de intrare a infecției zosteriene.

Leeper, făcînd analogie între herpesul zoster și unele boli ca, spre exemplu, botulismul, consideră posibilă și poarta de intrare digestivă. Pe de altă parte, s-a arătat că unele manifestări viscerale ale herpesului zoster ridică probleme dificile de diagnostic și pot simula, de exemplu, o apendicită acută, prin afectarea unei ramuri a plexului lombar.

În ce privește *complicațiile nervoase*, acestea pot apărea la nivelul zonelor rahidiene: paralizii de tip periferic, foarte rar sindrom poliradiculomielitic, mielită parcelară, mielită Landry etc. La nivelul extremității cefalice, se pot întîlni: paralizie facială, oculară, hemiplegie zosteriană.

Alte complicații nervoase: meningita seroasă, encefalita difuză. Complicațiile oculare au fost descrise.

În ce privește sechelele postzosteriene, acestea sînt tulburări trofice în care se includ manifestări ca: atrofia cutanată, căderea părului, distrofii unghiale, periartrită scapulohumerală, osteoporoză.

O atenție deosebită merită algiile postzonatoase. Chiar și cazurile ușoare de herpes zoster pot da nevralgii postzonatoase, cu atît mai mult formele severe ale vîrstnicilor.

Nevralgia postzonatoasă este asemănătoare cu aceea a unei persoane căreia i s-a amputat piciorul. Ea se exprimă la nivel înalt pe sistemul nervos central. Este o durere fantomă și nu dispare chiar atunci cînd ganglionul afectat s-a refăcut. Persistența sa este îndelungată, cu toată tendința ameliorării în timp; în unele cazuri este resimțită, într-un anumit grad, aproape toată viața.

Barnford J.A.C. și Boundy C.A.P., în baza studiilor lor, apreciază că 21% din bolnavii urmăriți au suferit de nevralgie postzonală, că ea este rară la bolnavii sub 40 de ani, dar că apare în 30% din cazuri peste această vîrstă. Durerea este foarte intensă și persistentă și tinde să se intensifice la mișcări și oboseală. În cursul primului an, pielea poate fi hipersensibilă. Este foarte probabil să fie cauzată de procesul de fibrozare și cicatrizare a nervului. Se precizează că cu cît durata bolii este mai mare și leziunile sînt mai severe, cu atît mai intense sînt și simptomele dureroase.

În cazurile urmărite de noi, formele severe au reprezentat 1/3 din cazuri. Prezența a 4 cazuri cu sechele postzosteriene arată importanța tratării precoce și eficace a acestei afecțiuni.

Din cei 101 bolnavi studiați de noi, 29 au prezentat febră, iar 11 cefalee. În ce privește durerea ce a precedat sau s-a asociat erupției, numărul de cazuri

Scanned with OKEN Scanner

cu dureri intense şi foarte intense depăşeşte cu mult pe cel al cazurilor cu dureri moderate, uşoare sau fără dureri. Cei doi bolnavi reinternaţi pentru algii reziduale confirmă aspectul foarte dificil al tratamentului durerilor postzonale.

În ce priveşte complicaţiile oculare, noi le-am întîlnit în 5 cazuri sub forma unor conjunctivite şi keratite acute superficiale rezolutive, într-un caz rămînînd unele sechele oculare. Într-un alt caz am înregistrat o pareză facială periferică.

Tratament

Principalele obiective terapeutice constau în aplicarea precoce a tratamentului patogenic şi simptomatic. În lipsa unei terapii etiologice eficiente, se utilizează un tratament complex în primul rînd antalgic, antiinflamator.

Tratamentul antalgic şi antiinflamator. Noi am utilizat ca tratament antalgic: antinevralgice, Algocalmin, Pyran, Antidoren etc., la care am asociat tranchilizante şi neuroleptice cu efect sedativ central (Levomepromazin, Romergan etc.).

Ca medicaţii antiinflamatoare am folosit acidul acetilsalicilic, fenilbutazona şi, uneori, corticosteroizii.

Merklen apreciază că administrarea acidului acetilsalicilic asociat cu tranchilizante diminuă intensitatea durerii şi evită o fixare corticală. Pentru a preveni unele intoleranţe gastrice, este bine ca administrarea acidului acetilsalicilic să fie asociată cu bicarbonat de Na.

Pastle şi alţii relevă rezultate bune cu fenilbutazonă, sub formă de injecţii, drajeuri sau supozitoare.

În Clinica I dermatologică obişnuim să administrăm 3 caşete pe zi după formula: fenilbutazonă 250 mg, piramidon 0,25 g, lactoză 0,30 g. D.S. int.

Ca medicaţie cu efect antiflogistic şi chiar anesteziant s-a folosit mult timp clorhidratul de emetiran, pe care Merklen îl consideră depăşit.

Corticosteroizii. Folosirea corticoterapiei generale în herpesul zoster este mult controversată. Unii autori o resping total, alţii o aplică limitat şi cu deosebită atenţie. În sfîrşit, un alt grup de clinicieni socotesc că folosirea corticosteroizilor este foarte adesea justificată, ei obţinînd rezultate excelente pe un număr mare de cazuri.

Autorii care socotesc că administrarea corticoizilor pe cale generală în zona zoster este contraindicată, în primul rînd Merklen, se bazează pe unele fapte de observaţie. Astfel, este cunoscut că atunci cînd varicela apare la pacienţi trataţi cu corticoizi pentru alte boli, ea îmbracă o formă gravă sau chiar fatală. Corticoterapia diminuează reacţia imună normală, de apărare a organismului faţă de virusul V.Z.

Mai mult decît atît, unii autori americani, englezi şi francezi au insistat asupra creşterii incidenţei şi gravităţii herpesului zoster, în cursul corticoterapiei prelungite folosite în tratamentul altor boli.

Celice, în baza unui studiu clinic, arată că evoluţia bolii nu a fost modificată de corticosteroizi. De asemenea, Burgoon susţine că nici durerile timpurii şi nici timpul de vindecare al infecţiei zosteriene nu sînt influenţate

Scanned with OKEN Scanner

de corticosteroizi. Alţii arată că corticoterapia poate agrava erupţia prin extinderea propagării virusului.

Sînt însă şi suficiente observaţii şi opinii potrivnice celor de mai sus. Astfel, Bamford şi Boundy arată că steroidoterapia în stadii precoce şi în doze mari previne fibroscleroza şi durerile postzosteriene. Pastle a obţinut rezultate bune în scurtarea bolii prin cure scurte de deltacortizon şi triamcinolon.

William Hruniuk şi colab. arată că în formele severe, cu dureri intense, la vîrstnici peste 60 de ani, steroidoterapia este justificată pentru a evita complicaţiile, sechelele şi în special durerile postzonatoase.

Le Beau citează rezultate favorabile cu corticosteroizi în formele severe şi extinse de zonă. Rezultatele sînt mai bune cînd corticosteroizii se administrează la începutul bolii, durerile fiind influenţate favorabil ca intensitate şi durată în 70% din cazuri.

Elliot a obţinut rezultate excelente tratînd zonele severe cu doze mari de prednison. La 60 de pacienţi peste 50 de ani, astfel trataţi, durata medie a durerii a fost de 3 1/2 zile, iar la cei netrataţi de peste 3 săptămîni.

Sc. Longhin arată că corticoterapia, atît de controversată, este adesea foarte utilă, mai ales în zona oftalmică, unde previne atingerea corneei. Sînt indicate cure scurte de 6—7 zile în doze de 30 mg prednison/24 ore, sub protecţie de tetraciclină. Cunoscîndu-se efectul corticosteroizilor de diminuare a reacţiei imune, noi i-am administrat asociat cu gammaglobulină 0,4—0,6 ml/kilocorp. Fleming relevă rezultate favorabile cu gammaglobulină în special în zonele recidivante.

Tratamentul cu antibiotice este indicat în zonele zoster infectate secundar, în formele gangrenoase şi hemoragice. Majoritatea autorilor recomandă antibioticele cu spectru larg în scop profilactic şi terapeutic al infecţiei secundare: tetraciclina, clortetraciclina, cloramfenicolul. Unii autori au recomandat, recent, rifampicina în doze de 900 mg/zi. Aceasta posedă o acţiune antivirală *in vitro*, inhibînd polimerazele mitocondriale necesare sintezei ARN viral şi replicarea virusului.

Vitaminele din grupul B sînt indicate ca avînd o acţiune antivirală. Se administrează în cure de 7—14 zile vit. B_1, B_2, B_6 şi B_{12}, a căror utilizare este contestată de unii autori americani.

Merklen recomandă asocierea lor cu Virustat şi autohemoterapie progresivă.

Chimioterapia antivirală a realizat unele progrese în ultimul deceniu. Ea este însă la începuturile sale, fiind ca atare mai mult o problemă de cercetare şi experiment. În acest domeniu, dificultăţile decurg din parazitismul strict al virusurilor, care se comportă ca „paraziţi perfecţi" ce folosesc metabolismul şi materialul celular pentru multiplicarea lor.

Cunoaşterea etapelor de dezvoltare şi replicare a virusurilor cu celelalte gazde, au arătat şi căile de atac ale chimioterapiei intensive. Aceste secvenţe sînt: aderarea şi pătrunderea virusului în celule; multiplicarea sau replicarea virală prin efectuarea de copii după genomul de acid nucleic viral, şi, în sfîrşit, sinteza de proteine virale care, împreună cu acidul nucleic viral, vor forma virionul matur.

Scanned with OKEN Scanner

În cazul zonei zoster, ne interesează produsele ce acţionează ca inhibitori ai replicării genomului de acid nucleic viral. Din acest grup fac parte *Iduviranul* (5-iodo-dezoxiuridin), produs ce intră în competiţie cu utilizarea timidinei în timpul sintezei ADN, rezultînd un ADN viral anormal, acţiunea sa exercitîndu-se predominant asupra ADN viral.

În practică, se foloseşte local sub formă de colir 0,1% în keratita din zona oftalmică. Leziunile cutanate de zonă se tratează prin aplicarea unei soluţii de idoxiuridin 40% în dimetilsulfoxid cu involuţia rapidă a durerii şi dispariţia ei după 4—5 zile de tratament topic continuu. Dintre denumirile comerciale amintim Iduviran, Emanil, Kerecid. Majoritatea autorilor citează rezultate foarte bune cu acest compus. El a fost folosit şi pe cale generală, i.v., în zonele generalizate foarte grave.

Recent (1972), a fost folosită de William Hruniuk şi colab. şi de alţii, în virozele din grupul herpes (herpes simplex şi herpes zoster), *cytarobina*, cu rezultate bune. S-au administrat doze de 100 mg/zi timp de 5 zile. Cytarobina este un agent antileucemic, antagonist al ADN, şi se găseşte sub denumirea de Cytarobin sau Cytostor, putîndu-se folosi în special în zonele generalizate grave apărute ca o complicaţie la pacienţi ce suferă de leucemie.

În doze mari, cytarobina este toxică. Este contraindicată la copii şi gravide. Eaglestern afirmă că efectul toxic este clinic nesemnificativ. Doza ideală este însă cea subtoxică, subimunosupresivă, virustatică. Tratamente prelungite de cytarobină au fost utilizate în caz de varicelă fulminantă, ce evolua pe o leucemie, cu rezultate bune.

Tratamentul local. Trebuie evitată medicaţia iritantă. În stadiul iniţial, se vor aplica pudraje, loţiuni, mixturi calmante şi siccative, iar mai tîrziu şi unguente cu antibiotice şi cortizonice.

Radioterapia. Se recomandă raze semipenetrante, în stadiul incipient, la 8—10 zile de la debutul bolii, iar după alte 4 săptămîni dacă persistă durerile tardive, Merklen preconizează radioterapia regiunii atinse, 5—6 şedinţe de 150 r la interval de 2 zile.

Fizioterapia cu U.V. are adepţi care o recomandă cît mai precoce, în scopul de a influenţa favorabil durerile. Sînt însă şi autori care contraindică această terapie ce ar putea exacerba erupţia.

Tratamentul algiilor postzosteriene reprezintă una dintre cele mai dificile probleme pentru medic şi necesită o pregătire bună psihică a bolnavului. Medicaţia tranchilizantă (Levomepromazina, Diazepam) are un efect bun. În dureri puternice se poate recurge la antalgice de tip central (Sintalgon, Mecodin). Durerile răspund extrem de greu la tratament, fapt pentru care se încearcă cele mai variate metode terapeutice. Printre acestea amintim infiltraţiile subcutanate sau paravertebrale cu novocaină, vibromasaje, kelenizări, radioterapie.

Epstein (1970) recomandă injecţii subcutanate în aria dureroasă cu triamcinolon 200 mg şi procaină 2%.

Algiilor rezistente la orice tratament li se poate aplica o terapie chirurgicală pentru suprimarea căii senzitive: radiotomie sau mielotomie posterioară, simpatectomie şi gangliotomie, soldate în majoritatea cazurilor cu eşecuri. În ce priveşte intervenţiile la nivel central, numai cîteva lobotomii ale convexităţii frontale au avut efecte favorabile.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

BEAU L. — *Presse méd.*, 1959, 21.
BLENDA R. V. — *Sovetsk. Med.*, 1957, 7.
BOUDIN G., LABET R. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1961, 23.
BAMFORD I. A. C., BAUNDY C. A. P. — *Med. J. Austr.* 1968, 13.
BAUNDY C. A. P., BAMFORD I. A. C. — *Med. J. Austr.*, 1968, 13.
CĂRUNTU V. — *J. Pediatr.*, 1960, 6.
CASTAIGNE P. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1961, 23.
CELICE J. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1961, 23.
COLLINS E. B. — *Lancet*, 1971, 3.
DĂNESCU I., POPESCU T. — *Stud. Cercet. Inframicrobiol.*, 1959, 10, 1.
DUMITRIU R. — *Derm.-Vener. (Buc.)*, 1970, 2.
DUNA F., VOICULESCU M. — *Viața med.*, 1960, 4.
FOREST A. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1961, 23.
FORESTER J., WILLIAM H. — *J. Amer. med. Ass.*, 1972, februarie 7.
GRIVEAUD E. — *Sem. Hôp. Paris*, 1959, 11.
HAMARD H. — *Rev. med. franç.*, 1963, 23.
HOPE R. E., SIMPSON M. R. — *Geriatrics*, 1967, 9.
IVAȘCU C. — Zona zoster cefalică, Lucrare de diplomă, 1973.
LONGHIN SC. — Tratamentul actual în dermatologie, Ed. medicală, București, 1970.
LAPIERE C. H. — *Rev. med. Liège*, 1970, 7.
LAPLANE V. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1967, 7.
MIRON M. S. — *Oftalmologia (Buc.)*, 1966, 1.
MIRON M. S. — *Oftalmologia (Buc.)*, 1969, 4.
MURAUX J. M. — *Rev. Med. (Paris)*, 1971, 40.
MERKLEN F. P. — *Lancet*, 1966, 3.
NEUMAN M., ROȘCA M. — *Derm.-Vener. (Buc.)*, 1957, 5.
PESTEL M. — *Presse méd.*, 1961, 8.
POPA M., MARCU I., DUȚESCU B. — *Stomatologia (Buc.)*, 1961, 2.
PASCU I. — *Med. interna (Buc.)*, 1957, 10.
RABINOVICI M. V. — *Stomatologia (Buc.)*, 1957, 4.
ROLAND CH. — *Practitioner*, 1972, mai.
STĂNESCU M. — *Med. interna (Buc.)*, 1958, 11.
STEPIEN M. — *Rev. neurol. pol.*, 1962, 1.
THIBAULT R. — *Rev. Stomat. (Paris)*, 1961, 9.
VOICULESCU M. și colab. — Boli infecțioase, vol. II, Ed. medicală, București, 1968.
VOICULESCU M. — *Viața med.*, 1972, *19*, 17.
WILLIAM H., EAGLSTEIN — *J. Amer. med. Ass.*, 1970, martie, 9.
WALTUCH G. I. — *Arch. intern. Med.*, 1968, 5.

Herpes simplex

Date generale

Importanța și actualitatea problemei. Herpesul simplex, cea mai răspîndită infecție virală, este o epidermoneurovirozã, care se manifestă în mod obișnuit printr-o erupție veziculoasă acută, grupată în buchet și situată pe o bază eritematoasă, pruriginoasă sau dureroasă și care se însoțește de regulă de o adenopatie regională. Localizarea de predilecție a manifestării cutanate o reprezintă regiunea peribuconazală și cea genitală.

Herpes virus hominis, agentul cauzal al infecției herpetice, posedă, în afară de afinitatea dermotropă, o incontestabilă afinitate neurotropă și viscerotropă (ficat, plămîn etc.).

Rolul virusului herpetic în patologia umană este destul de important, el determinînd diverse forme de boală, marea majoritate a manifestărilor fiind benigne.

Sînt însă și forme foarte grave, desigur extrem de rare, care se întîlnesc mai ales ca rezultat al primoinfecției herpetice la nou-născuți și copii de primă vîrstă, cu teren deficitar, la prematuri, subnutriți etc. Van Rooyen, Scott și Rhodes împart afecțiunile cauzate de virusul herpetic în: manifestări ale tegumentului, ale mucoaselor, ale sistemului nervos și manifestări sistemice, fapt pentru care studiul herpesului simplex prezintă importanță nu numai pentru dermatologi, ci și pentru infecționiști, pentru pediatri, neurologi și interniști.

Circa 80—95% din primoinfecțiile herpetice au caracter benign, subclinic. Infecțiile primare clinice apar îndeosebi între 6 luni și 5—6 ani. Așa cum am arătat, cazurile foarte grave, letale, cu erupție diseminată și septicemie se întîlnesc cu precădere la prematuri, hipotrofici etc., cu debut la 4—6 zile de la naștere sau, uneori, la copii între 6 luni și 2 ani, perioadă în care anticorpii antiherpetici de origină maternă s-au epuizat, iar răspunsul imunologic propriu este deficient din cauza unor afecțiuni debilitante, sau al unor boli de sistem limforeticular. Herpesul diseminat, care reprezintă forma gravă a infecției primitive, se însoțește de febră ridicată, convulsii, encefalite, hepatită.

O manifestare destul de gravă a primoinfecției herpetice o reprezintă *eczema herpeticatum*, formă a erupției variceliforme Kaposi-Iuliusberg. Aceasta este o complicație a eczemei diatezice prin suprainfectare cu virus herpetic a unei eczeme atopice infantile preexistente, în urma contactului direct al micului pacient cu persoane purtătoare de leziuni cutaneomucoase de herpes simplex. Desigur, o atenție deosebită, în funcție de întinderea și gravitatea lor, merită și unele forme clinice și localizări mai aparte ale infecției herpetice primitive precum: keratoconjunctivita, gingivostomatita, vulvovaginita herpetică.

Dar și infecția herpetică recidivantă proprie adultului, care se vindecă de obicei spontan în 7—10 zile și diferă de primoinfecția clinică prin absența semnelor generale și limitarea erupției, poate prezenta, desigur în cazuri foarte rar întîlnite, manifestări foarte grave și chiar letale. Astfel, deosebit de gravă este forma ulceroasă a herpesului recidivant, terminată cu septicemie herpetică și letală, care apare în condițiile unui teren imunologic foarte deficient, în urma unei terapii îndelungate cu corticoizi sau citostatice sau a supraadăugării unei infecții microbiene grave (piocianic etc.).

Aspecte clinice

Așa cum am mai spus, manifestările clinice ale infecției herpetice se pot traduce prin leziuni ale tegumentului și mucoaselor, ale sistemului nervos central, stare septicemică cu diverse atingeri viscerale și alte simptome ce evidențiază generalizarea infecției.

În ce privește specialitatea dermatologică, majoritatea manifestărilor de la nivelul tegumentului și mucoaselor se caracterizează prin erupții veziculoase, localizate în majoritatea cazurilor, la care se asociază unele semne generale, de obicei foarte discrete.

Scanned with OKEN Scanner

Manifestările clinice ale herpesului simplex îmbracă două aspecte clinice importante: 1) infecţia primară, care se observă la copii între 6 luni şi 5 ani; 2) infecţia herpetică recidivantă proprie adultului, care se deosebeşte de cea primară prin absenţa sau discreţia semnelor generale, prin dimensiunile reduse ale erupţiei şi vindecări spontane în 7—10 zile.

Primoinfecţia herpetică este frecventă între 6 luni şi 5—6 ani. Cea mai obişnuită manifestare este gingivostomatita herpetică. Ca urmare a acestei infecţii, copilul nu numai că îşi produce anticorpi antiherpetici, persistenţi mult timp, dar păstrează virusul în organism, fiind expus astfel la noi puseuri de herpes.

În mod obişnuit, 80—95% din cazurile de primoinfecţie herpetică sînt inaparente, subclinice, benigne. Într-un procent redus de cazuri, primoinfecţia herpetică se manifestă printr-o erupţie cutaneomucoasă, uneori mai extinsă, profuză, acută, febrilă şi, în mod cu totul excepţional, printr-o simptomatologie clinică zgomotoasă şi gravă.

Pentru a înţelege caracterul evoluţiei clinice a herpesului simplex de primoinfecţie ca şi al celui de recidivă, vom aminti cîteva date în legătură cu oscilaţiile mecanismului de apărare anticorpală antiherpetică în diferite etape de vîrstă. Anticorpii specifici antiherpetici apar la 4—10 zile de la infecţie. Ei nu asigură însă în mod constant protecţie, întrucît au fost puşi în evidenţă şi la pacienţii cu erupţii de recidivă.

În ce priveşte anticorpii prezenţi în sîngele nou-născutului, aceştia sînt anticorpii materni transmişi prin placentă, ei menţinîndu-se pînă la 4—6 luni la un titru aproape egal cu cel al adultului. Titrul lor scade apoi pînă la doi ani şi creşte apoi treptat pînă la vîrsta de 5 ani.

La tinerii peste 15 ani, anticorpii antiherpetici se întîlnesc la aproximativ 84—90% din indivizi, ceea ce arată că omul odată infectat rămîne toată viaţa purtător de virus.

În perioada primei copilării, 6 luni—2 ani—5 ani, bariera imună de apărare faţă de infecţia herpetică este slabă şi poate fi ruptă uşor prin intervenţia unor factori adjuvanţi (diverse boli infecţioase, tulburări digestive etc.), care permit virusului să-şi manifeste mai uşor proprietăţile patogene pe planul unei infecţii herpetice clinice.

În raport cu localizarea primoinfecţiei herpetice se descriu mai multe forme clinice:

Gingivostomatita herpetică acută, infecţioasă, cunoscută şi ca stomatita ulceroasă, stomatita Vincent etc., este cea mai frecventă manifestare a infecţiei herpetice primare la copil. Poate fi o manifestare de primoinfecţie, dar şi o formă de recidivă a aceleiaşi infecţii. Gingivostomatita herpetică de primoinfecţie poate fi uneori foarte gravă, atît prin simptomatologia locală, cît şi prin cea generală, fiind des întîlnită între 1 şi 3 ani, dar uneori şi la copilul mai mare, ca şi la adult. Apare după o incubaţie de 3—5 zile şi este precedată de o serie de simptome prodromale.

Sindromul eruptiv-veziculos cuprinde mucoasa gingivală, jugală, linguală, palatinală, a vestibulului gurii, mai rar amigdalele (angina herpetică). În cazurile grave, se asociază cu elemente eruptive cutanate.

Veziculele din cavitatea bucală se rup repede şi, prin macerare şi confluare, lasă în locul lor ulceraţii foarte dureroase, galbene cenuşii. Leziunile

Scanned with OKEN Scanner

bucale se asociază cu adenopatie submandibulară sau cervicală, care persistă şi după completa vindecare a erupţiei de pe mucoase. Puseul durează 10—14 zile, cu prognostic în general favorabil. La subnutriţi, s-au observat şi cîteva cazuri de infecţii herpetice generalizate şi letale, cu punct de plecare de la o stomatită herpetică. După amendarea completă a puseului clinic, în sîngele periferic al acestor pacienţi s-a constatat prezenţa de anticorpi antiherpetici, virusul herpesului rămînînd mai departe în organism ca biofit. În anumite condiţii favorabile, el poate deveni din nou agresiv, putînd determina gingivostomatita de recidivă, localizată pe faţa internă a buzelor şi pe mucoasa gingivală învecinată, cu absenţa oricăror fenomene generale.

Diagnosticul de certitudine se poate stabili prin izolarea virusului din spălătura nasofaringiană şi din sînge.

În atingerile amigdaliene se impune diagnosticul diferenţial cu herpangina provocată de virusul Coxsackie din grupa D, cu angina provocată de adenovirusuri şi cu amigdalita streptococică.

Primoinfecţia herpetică la nivel cutanat. Herpesul de primoinfecţie cutanată este rezultatul inoculării directe a virusului pe pielea normală sau în urma unui traumatism. Apare după o perioadă de incubaţie de 5—7 zile şi are ca localizare obişnuită zonele de trecere dintre piele şi mucoase (buze, nas, organe genitale, pleoape).

Apariţia poate fi spontană sau favorizată de administrarea de vaccinuri, în urma piretoterapiei, a anesteziei generale etc.

Faza de debut este constituită adesea din fenomene generale discrete, uşoară curbatură, subfebrilitate sau, mult mai rar, fenomene zgomotoase cu febră 40°, frisoane, cefalee, artralgii etc., care dispar odată cu apariţia erupţiei herpetice. Cîteodată, erupţia herpetică este precedată de fenomene nervoase. Astfel, în herpesul nevralgic Maurias, apar dureri pe traiectele nervoase din regiunea bolnavă, care preced sau însoţesc erupţia.

Perioada de stare. Se caracterizează prin erupţii veziculoase caracteristice cutaneomucoase, ce apar pe o zonă congestivă, asociate cu usturimi, arsuri şi prurit. Fenomenele evoluează spre vindecare clinică în 7—10 zile. În formele severe, erupţia herpetică se poate complica cu tulburări nervoase, meningită sau chiar meningoencefalită herpetică, care demonstrează marea afinitate a virusului pentru sistemul nervos.

Herpesul traumatic. La copii, infecţia primară poate fi favorizată de o leziune preexistentă, zgîrietură, înţepătură. Şi adulţii care lucrează în laboratoare sau îngrijesc bolnavii cu erupţii herpetice pot face o erupţie herpetică de inoculare pe o leziune traumatică tegumentară. După o incubaţie de 5—7 zile, apar leziunile de tip veziculos însoţite de febră şi adenopatie. Inocularea la vîrful degetelor dă naştere la aşa-numitul panariţiu herpetic, foarte dureros, cu aspect de fagure şi vezicule profunde, sau cu aspect de flictenă foarte întinsă.

Localizări oftalmice. Herpesul palpebral, blefarita şi keratoconjunctivita herpetică. Localizarea palpebrală, mai rar întîlnită, apare asociată de obicei cu o erupţie herpetică localizată la nivelul feţei şi foarte rar ca erupţie izolată. Veziculele pot fi situate pe faţa cutanată a pleoapei sau pe marginea sa ciliară, constituind „blefarita herpetică". Mai frecventă decît herpesul palpebral, blefarita herpetică este asociată cu leziuni de keratoconjunctivită.

Scanned with OKEN Scanner

Keratoconjunctivita herpetică este o manifestare care pune specialistului probleme terapeutice deosebite. Această manifestare mai este cunoscută şi sub denumirea de herpes corneean sau de keratită dendritică şi apare la copil ca o manifestare a primoinfecţiei virale, iar la adult ca o formă de recidivă herpetică.

Se descriu două aspecte clinice de keratoconjunctivită herpetică: una superficială sau dendritică, alta profundă sau disciformă.

Forma superficială este o manifestare de primoinfecţie şi se prezintă ca o conjunctivită unilaterală, cu edem palpebral, veziculaţie şi apoi eroziuni şi mici ulceraţii, care descoperă membrana Bowman, luînd aspectul de ulcer dendritic. Aceste fenomene se însoţesc de senzaţie de corp străin în ochi, fotofobie, dureri peri- şi supraorbitare. Leziunea se vindecă cel mai adesea spontan, alteori progresează, constituind ulcere geografice. În forma recidivantă, este prezentă tendinţa spre adîncire a leziunii.

Forma profundă. Keratita disciformă are la bază o leziune interstiţială, cu aspectul unui disc central sau paracentral, bine delimitat de restul corneei care este normal. Această manifestare se însoţeşte de deficit vizual şi simptome subiective ca hipoestezia sau chiar anestezia totală a corneei şi dureri nevralgice periorbitare.

Herpesul genital apare la ambele sexe, atît ca formă primară cît şi ca manifestare de recidivă, cu evoluţie asemănătoare cu cea a localizării peribucale.

Eczema herpeticatum (erupţia herpetică variceliformă Kaposi). La copii cu leziuni de eczemă diatezică, virusul herpetic poate da naştere la una din formele variceliforme ale erupţiei Kaposi-Juliusberg. Boala reprezintă o formă destul de gravă a infecţiei herpetice primare, realizată fie prin autoinoculare, fie adesea prin contactul cu persoane din mediul familial sau cu personalul de spital care prezenta leziuni herpetice cutaneomucoase deschise.

Debutul este caracterizat prin febră ridicată şi leucopenie. Erupţia este constituită din leziuni eritematoveziculopustuloase grupate şi diseminate pe zone întinse. Elementele eruptive, în stadii diferite de evoluţie, au un aspect polimorf, cu eroziuni, ulceraţii, cruste, pustule, zone pigmentare reziduale. Erupţia poate interesa mucoasa bucală şi faringiană. Pot apărea şi leziuni palpebrale şi conjunctivale purulente, hemoragice, cu edem intens; mai rar este interesată corneea şi irisul. Boala evoluează 8—14 zile, cu remisiune în formele uşoare. Rareori erupţia îmbracă o formă gangrenoasă. La copilul subnutrit, evoluţia bolii este foarte gravă, prin starea generală deosebit de alterată, datorită sindromului infecţios şi unei mari deshidratări, prin vărsături şi diaree, ducînd nu rare ori în asemenea cazuri la exitus. Diseminarea virusului se face pe cale hematogenă şi limfatică, cu afectarea uneori a viscerelor şi cu fenomene de encefalită. Printre complicaţii mai amintim manifestările pleuropulmonare şi gastrointestinale.

Diagnosticul de precizie se pune prin izolarea virusului herpetic. În ce priveşte problema diagnosticului diferenţial, acesta se face cu varicela, vaccina, variola.

Cercetările noastre privind agentul etiologic în aceste cazuri, neconcludente la început, au dus pînă la urmă la rezultate foarte îmbucurătoare şi la identificarea virusului herpetic ca agent patogen al pustulozei.

Scanned with OKEN Scanner

În acest sens, la Institutul de inframicrobiologie s-au făcut inoculări atît pe membrana corioalantoidă a oului de găină embrionat şi pe culturi de ţesuturi, de fibroblaşti, în care s-a observat efectul citopatic patognomonic pentru virusul herpetic. În acelaşi sens a pledat reacţia de fixare a complementului cu antigenul specific.

Infecţia herpetică neonatală. Am arătat că infecţia herpetică primară, inaparentă în 90—95% din cazuri, survine în mod obişnuit între 6 luni şi 5—6 ani, după care virusul rămîne cantonat ca biofit în ganglionii spinali corespunzători regiunii afectate iniţial. La nou-născuţi, primoinfecţia herpetică ia uneori o formă foarte gravă, foarte frecvent letală.

Infecţia se transmite transplacentar de la mamă sau în perioada postnatală. Erupţia herpetică apare la mamă cu cîteva zile înainte de naştere, foarte adesea sub forma unui herpes. Se poate transmite şi imediat după naştere de la o stomatită herpetică a mamei. Apare frecvent la prematuri şi subnutriţi, cu debut de 4—6 zile de la naştere.

Infecţia herpetică neonatală se manifestă sub două forme clinice:

— forma cutanată diseminată şi septicemică

— forma meningoencefalică.

Forma cutanată diseminată şi septicemică debutează cu febră mare şi erupţie herpetică cutaneomucoasă diseminată, cu alterare simultană a stării generale.

Uneori leziunile cutaneomucoase sînt discrete, observîndu-se o formă septicemică cu predominenţa semnelor hepatice, cu coloraţie icterică, cu leziuni hemoragice cutaneomucoase şi evoluţie rapidă spre ciroză.

Examenul histopatologic după autopsie evidenţiază focare de necroză în ficat şi suprarenală şi prezenţa de incluziuni intranucleare. În asemenea cazuri, se asociază şi manifestările pulmonare, cardiace. Această formă clinică este constant letală, de obicei în 5—15 zile; uneori durează 2 luni şi jumătate (Debré şi Mozziconocci).

Forma meningoencefalică este mai rar întîlnită, caracterizîndu-se prin predominenţa semnelor neurologice, care realizează o meningoencefalită, cu redoare a cefii, tulburări de cunoştinţă, crize convulsive, adesea semne importante de hipertensiune intracraniană, putînd simula un aspect tumoral, precedate sau asociate cu o erupţie herpetică cutaneomucoasă mai puţin importantă. Boala este foarte gravă, cel mai adesea letală, cu importante sechele la cei ce supravieţuiesc. Puncţia lombară evidenţiază limfocitoză şi hiperalbuminorahie.

Herpesul recidivant. După primoinfecţia herpetică, virusul vegetează în stare de biofit timp îndelungat în organism, ani mulţi şi chiar toată viaţa, cantonat în ganglionii spinali corespunzători regiunii cutanate prealabil afectate, în glandele lacrimale, salivare etc. Întîlnind un macroorganism cu o imunitate dobîndită relativ ridicată, virusul îşi modifică proprietăţile patogenice, devenind mai puţin agresiv şi multiplicîndu-se cu intensitate redusă. Pe de altă parte, organismul nu mai răspunde decît slab la o recrudescenţă a patogenităţii virusului. Se realizează astfel o stare de relativ echilibru biologic care permite virusului o supravieţuire îndelungată în organism. Această infecţie lentă, persistentă, se manifestă pe plan clinic prin puseuri pasagere, recidivante, favorizate de intervenţia a diverşi factori.

Scanned with OKEN Scanner

Infecţia recidivantă interesează de obicei adultul şi se diferenţiază de infecţia primară prin dimensiunile mai reduse ale erupţiei şi prin absenţa unei simptomatologii generale zgomotoase. Febra, durerea, limfangita, care însoţesc adesea această erupţie de recidivă sînt discrete.

Localizarea cea mai frecventă este cea facială, peribucală, apoi genitală, digitală etc. Erupţiile herpetice recidivante apar pe acelaşi teritoriu cutaneomucos, fie la intervale regulate, ritmice, fie la intervale neregulate, realizînd herpesul recidivant aritmic.

Lipsa imunizării locale la persoanele cu herpes recidivant, precum şi sensibilitatea unei zone limitate, totdeauna aceeaşi faţă de virus, s-ar explica prin modificările provocate de virus cu ocazia primei sale manifestări în teritoriul respectiv şi în ganglionii spinali corespunzători regiunii, în care el rămîne cantonat permanent.

Apariţia unei infecţii herpetice secundare după o infecţie primară, a fost pusă întotdeauna pe seama aceluiaşi virus preexistent în organism şi nu pe seama unei reinfecţii exogene. Recidivele apar la persoane cu anticorpi antiherpetici prezenţi în sînge, în titruri adesea destul de înalte. Dintre factorii care favorizează puseurile recidivante, pe fondul unui anumit deficit imunoreactiv, amintim: infecţiile respiratorii, gastroenteritele, hepatita epidemică, malaria, menstrele, sarcina, oboseala, stressuri psihice, factori de iritaţie locală (extracţie dentară laborioasă, lucrări protetice incorecte etc., expunerea la lumină solară). Aşa cum s-a arătat, cazurile de herpes generalizat şi sever nu se întîlnesc decît rar şi atunci de obicei la copil, la adulţi fiind excepţionale. În acest sens, amintim că Roderholm şi colab. (1969) au descris un caz de herpes simplex generalizat la un bărbat de 60 de ani, care suferise iniţial de o stomatită herpetică şi care a sucombat prin herpes generalizat.

Sînt însă şi situaţii cînd herpesul recidivant îmbracă o formă clinică gravă, cu leziuni ulceroase întinse, septicemie şi exitus, ca rezultat al supraadăugării unei a doua infecţii cu piocianic (Potakaev).

Unii autori au arătat că una din cauzele fundamentale ce favorizează apariţia de forme neobişnuite de manifestare a herpesului recidivant este modificarea terenului, în legătură cu aplicarea unor tratamente cu corticoizi şi citostatice.

Pe fondul terapiei cu corticoizi şi citostatice, în cazul unor boli de sistem, se citează o erupţie de herpes simplex cutaneomucos, care ulterior s-a transformat în întinse leziuni ulcerate.

Herpesul recidivant de acest tip are la început o evoluţie foarte rebelă; ulterior el îmbracă o formă ulceroasă şi sfîrşeşte prin septicemie şi exitus sub influenţa scăderii rezistenţei organismului, datorită unor stress-uri care acţionează într-un timp relativ scurt: naştere, avorturi, dizenterie gravă.

Pe această linie socotim că nu este lipsit de interes a prezenta observaţia unei bolnave cu o formă de herpes mai particulară, cu erupţie extinsă asociată cu febră şi dureri intense, apărută la scurt timp după un avort spontan incomplet şi chiuretare ulterioară într-o clinică ginecologică, caz ce a fost expus, la una din şedinţele USSM ale Secţiei de Dermatologie în 1974, de A. Conu şi M. Ivan. Este vorba de P. M., 19 ani, casnică, internată în februarie-martie 1974 în clinică, cu diagnosticul de herpes extins al feţei, cu leziuni papuloveziculoase în buchet pe întreaga regiune facială stîngă, regiunea mentonieră, pavilionul urechii, regiunea laterocervicală stîngă, asociate cu febră şi dureri intense. În urmă cu o săptămînă, bolnava

Scanned with OKEN Scanner

s-a internat de urgență cu un avort spontan, stare de colaps, într-o clinică de ginecologie, unde i s-a completat avortul, i s-au administrat penicilină și transfuzii de sînge. La foarte scurt timp după aceea, i-a apărut erupția herpetică, cu localizare la nivelul zonelor amintite, pe întreaga hemifață stîngă și laterocervical sting, asociată cu dureri și febră (fig. 16). Bolnava a ieșit vindecată în urma tratamentelor cu antiflogistice locale, tetraciclină, vitamine etc.

Fig. 16 — *Herpes simplex diseminat.*

Determinări nervoase ale infecției herpetice. Determinările nervoase ale infecției herpetice nu sînt rare. Ele pot îmbrăca, fie forma unei meningite simple, fie a unei meningoencefalite herpetice.

Meningita herpetică se caracterizează, din punct de vedere clinic, prin cefalee, redoare a cefii, somnolență, febră, și este greu de diferențiat de restul meningitelor limfocitare, mai ales atunci cînd erupția este absentă. De cele mai multe ori, meningita herpetică însoțește sau precede erupția herpetică, alteori leziunile herpetice lipsesc sau sînt discrete.

Diagnosticul etiologic de precizie se face prin izolarea virusului din lichidul cefalorahidian și prin evidențierea unei creșteri a titrului anticorpilor neutralizanți față de virusul herpetic.

Meningoencefalita. La copilul mic, meningoencefalita este legată de primoinfecția herpetică și poate apărea după o manifestare herpetică cutaneomucoasă (stomatită) sau în absența ei. În unele cazuri, fenomenele meningoencefalitice preced cu mult timp instalarea erupției herpetice.

Tabloul clinic se caracterizează prin: febră, frisoane, convulsii, hemiplegie sau afazie, stare de torpoare cu confuzie mintală, urmată de comă și exitus în 2—8 zile de la debut. Sînt prezente redoarea cefei și modificările reflexelor osteotendinoase.

Diagnosticul pozitiv se pune pe izolarea virusului herpetic din l.c.r. și prin creșterea titrului anticorpilor herpetici în perioada de convalescență, iar cînd virusul nu poate fi izolat, diagnosticul se pune pe demonstrarea existenței leziunilor necrotice în masa cerebrală și prezența incluziilor nucleare.

În ce privește prognosticul, sînt cazuri cînd vindecarea poate surveni fără sechele, cel mai adesea însă este deosebit de sever obținîndu-se vindecări asociate cu importante sechele neuropsihice. În formele cu evoluție rapidă se ajunge frecvent la exitus. Encefalitele herpetice sînt destul de des întîlnite. Meyer, pe 713 cazuri de encefalită acută, a întîlnit un procent de 10% encefalite de etiologie herpetică.

După Bergonigman, encefalita acută necrozantă reprezintă forma anatomoclinică cea mai gravă și poate cea mai frecventă dintre encefalitele virale

Scanned with OKEN Scanner

primitive actuale în Europa. Se remarcă independenţa manifestărilor encefalice de cele cutaneomucoase, acestea din urmă rămînînd inconstante în cursul encefalitelor, nefiind astfel considerate ca un element de diagnostic. Majoritatea encefalitelor herpetice nu se pot explica printr-o primoinfecţie; un mare număr dintre encefalitele adultului corespund reactivării infecţiei herpetice datorită slăbirii mecanismelor imunologice, etilismului etc.

Etiopatogenie şi epidemiologie

Herpesul simplex este cauzat de *herpes virus hominis*, agent etiologic ce provoacă una dintre cele mai frecvente infecţii virale ale omului. El face parte din clasa virusurilor herpetice în care mai intră herpes virusul zona-varicela, virusurile citomegalice etc.

Virusul herpetic are dimensiuni între 70 şi 200 milimicroni. Sistemele celulare cele mai utilizate pentru izolarea şi studiul propagării acestui virus sînt: celulele renale de iepure sau de maimuţă, celulele He La şi K. B. În organismul pe care-l infectează, ca şi în sistemele celulare ce se folosesc pentru izolarea sa, virusul herpetic determină o serie de modificări structurale care duc la apariţia incluziilor intranucleare de dimensiuni variabile, unele pînă la 130 milimicroni. În citoplasmă şi extracelular, cercetătorii au observat aceleaşi formaţiuni corpusculare, dar de dimensiuni mult mai mari, ajungînd pînă la 250 milimicroni.

Aceste modificări variază în funcţie de faza de evoluţie a infecţiei herpetice. Astfel, în faza precoce a infecţiei, apar formaţiuni corpusculare intranucleare de formă sferică cu diametrul cuprins între 40—60 milimicroni, aranjate sub formă de grămezi. Într-o fază mai tardivă, modificările celulare sînt mult mai pronunţate, observîndu-se ruperea membranei nucleare. Intranuclear, se observă formaţiuni corpusculare de 70—130 milimicroni diametru. Acum se constată şi apariţia formaţiunilor intracitoplasmatice de dimensiuni mult mai mari. Nucleii celulelor infectate sînt măriţi de volum, uneori neregulaţi ca formă, avînd matricea nucleară dispusă adiacent membranei celulare, cu aspect dublu. Se observă celule gigante ce conţin 2—15 sau chiar mai mulţi nuclei.

Prin experimentări recente, s-a demonstrat că incluziile herpetice sînt constituite din inframicrobi aglutinaţi, degeneraţi şi sudaţi în corpusculi rotunjiţi şi eozinofili, adesea înconjuraţi de un halou care îi separă de elementele inframicrobiene individualizate (Nicolau şi colab.).

Din punct de vedere antigenic, există două tipuri majore de *virus herpes hominis*: a) tipul I răspunzător de herpesul labial şi de alte manifestări herpetice negenitale, şi b) tipul II, care provoacă herpesul genital.

Izolarea virusului prin inoculare pe organisme receptive se poate efectua cu material provenit din orice manifestare herpetică mucoasă, cutanată, corneeană, de primoinfecţie sau recidivă. Acest virus este ubicvitar, fiind identificat în encefal, în l.c.r., în saliva purtătorilor de erupţii herpetice şi chiar la indivizi sănătoşi.

În stare de virus biofit, de vegetare, fără activitate patogenă, virusul herpetic se întîlneşte îndeosebi în ţesutul nervos, în ganglionii spinali ai neuro-

Scanned with OKEN Scanner

nilor periferici şi chiar în celulele Schwann ale nervilor senzoriali, în perioada dintre două recidive ale herpesului recurent sau în saliva omului normal.

Contaminarea interumană se face probabil prin picăturile de salivă, omul fiind, aşa cum a demonstrat Levaditi şi Nicolau, adesea purtător de virus herpetic.

Merită să amintim că după pătrunderea sa în organism, în realizarea infecţiei virusul herpetic se disemineză pe următoarele căi:

— calea hematogenă, după multiplicarea locală, el putînd difuza şi determina leziuni viscerale;

— prin continuitate de la o celulă la alta, această cale de diseminare fiind incriminată de Stocher şi Hogan;

— pe cale nervoasă fapt ce a fost constatat de Krücke, care, studiind un caz de encefalită la nou-născut, a descoperit leziuni anatomice de la locul de multiplicare (cornee) pînă în sistemul nervos central. Infecţia nervilor senzoriali şi răspîndirea centripetă a virusului a fost în mod evident arătată şi de experimentările pe animale. Din punct de vedere epidemiologic, amintim că s-au descris mici epidemii de herpes în următoarele condiţii: epidemie de herpes meningitic la bolnavii cărora li se făcuseră puncţii lombare, epidemii de herpes genital, epidemii de stomatită herpetică într-o colectivitate etc.

Diagnostic

În baza semnelor clinice, diagnosticul pozitiv se poate stabili într-un anumit număr de manifestări herpetice precum: keratoconjunctivita herpetică (dureri, hipoestezie), gingivostomatita herpetică, herpesul recidivant, infecţia herpetică *neonatorum* prin prezenţa leziunilor cutaneomucoase. În alt gen de manifestări herpetice, ca şi în orice situaţie litigioasă a acestei infecţii virale se impun o serie de examene de laborator pentru diagnosticul de certitudine.

Cel mai sigur dintre aceste examene este căutarea şi izolarea virusului. Căutarea se face cu ajutorul microscopului optic, care arată, plecînd de la frotiuri, prezenţa incluziunilor intranucleare acidofile numite de Cowdry tip A. Microscopul electronic permite afirmarea directă a prezenţei virusului. Izolarea necesită inocularea la animal, cultura pe membrana corioalantoidă de ou de pasăre embrionat.

O metodă valoroasă de diagnostic rapid a infecţiei herpetice, în special de la nivelul leziunilor superficiale cutaneomucoase, o reprezintă tehnica anticorpilor imunofluorescenţi. Kaufman, Petit şi Kimura au utilizat tehnica anticorpilor imunofluorescenţi pe celule izolate de la iepure a cărui cornee fusese experimental infectată cu *herpes virus hominis* şi pe celule de la oameni cu infecţii herpetice oculare.

Aceşti autori au constatat o strînsă legătură între izolarea virusului şi tehnica rapidă a anticorpilor imunofluorescenţi. Această din urmă metodă, insuficient intrată în practică, poate stabili un diagnostic corect în 3 ore, fiind în acelaşi timp tot atît de sensibilă ca şi cea a izolării virusului, care durează însă mult mai mult timp. În diagnosticul rapid prin tehnica anti-

Scanned with OKEN Scanner

corpilor fluorescenţi, materialul de cercetat îl constituie lichidul vezicular din leziunile unui herpes cutaneomucos, l. c. r. în cazurile de meningită limfocitară sau spălăturile nazofaringiene de la cei cu stomatită herpetică acută. Din lichidu' de cercetat se depun cîteva picături pe o lamă, iar după o fixare de 10′ în acetonă se adaugă serul imunofluorescent, după spălare prealabilă cu o soluţie clorurosodică fiziologică.

În diagnosticul de laborator al herpesului se mai folosesc şi alte metode ce au la bază evidenţierea anticorpilor specifici în ser; aceştia marchează o creştere semnificativă după 15 zile de la începutul infecţiei. Printre aceste metode amintim: reacţia de neutralizare a anticorpilor antiherpetici (antigenul fixează complementul în prezenţa unui ser antiherpetic cu titru cunoscut), hemabsorbţia, hemaglutinarea etc.

În stabilirea etiologiei herpetice a unor faringite sau amigdalite, Evans şi Dick au folosit reacţia de precipitare care decelează anticorpii precipitanţi specifici.

Se mai foloseşte testul de hipersensibilitate cutanată la indivizii care au avut o infecţie herpetică şi la care inocularea intradermică a virusului herpetic inactivat este urmată de apariţia unei erupţii specifice de tip alergic.

Tratament

Pe plan terapeutic, eforturile clinicianului sînt îndreptate în mod obişnuit spre evitarea infecţiei secundare, spre combaterea recidivelor şi spre reducerea fenomenelor inflamatorii şi a durerii, printr-o medicaţie antiinflamatorie şi antalgică. Mai nou, s-a introdus chimioterapia specifică antivirală, care se administrează cu succes în herpesul cutaneomucos generalizat şi în meningoencefalitele herpetice. Medicamentele ce se utilizează, ca şi metodele de administrare sînt multiple şi diversificate. Se poate vorbi de o terapie topică şi una generală.

Terapia topică trebuie să evite orice iritaţie şi să prevină în primul rînd infecţia secundară cu piococi. În acest scop, sînt binevenite badijonările cu violet de genţiană sau albastru de metilen 1% în soluţie alcoolică. Se mai utilizează şi pudraje sulfamidate 10%.

În leziunile localizate pe mucoasa bucală, se vor face spălături cu soluţii slab antiseptice de apă oxigenată etc., îndepărtîndu-se depozitele cu ajutorul unui tampon de vată şi apoi atingeri cu soluţii de coloranţi amintite. Tot pentru prevenirea sau terapia locală a infecţiilor secundare, se aplică unguente cu tetraciclină, neomicină, gentamicină. În cazurile în care leziunile sînt foarte dureroase, de exemplu în gingivostomatitele la copil sau chiar la adult, se recomandă anestezierea mucoasei cu procaină şi xilină.

În leziunile oculare, Roncher şi colab. au utilizat acidul paraaminobenzoic în instilaţii locale, sub formă de colir 20% la fiecare 2 ore, timp de 3 zile, cu rezultate favorabile. Se mai aplică badijonări cu nitrat de argint 0,5% la pacienţii cu ulcer corneean dendritic.

Damiani şi Bonamour au folosit în herpesul corneean gammaglobuline specifice, fie în instilaţii locale, fie în injecţii subconjunctivale, fapt ce permite

Scanned with OKEN Scanner

în keratita profundă instituirea precoce a unei corticoterapii locale, cu riscuri mai mici de eventuale complicaţii nervoase.

Tratamentul local al diverselor forme de herpes simplex prin topice cu chimioterapice antivirale (idoxiuridină, cytarobină, dezoxiribonuclează), îl vom expune la paragraful special al chimioterapiei antivirale, unde ne vom referi atît la modalităţile topice, cît şi la terapia generală cu aceste substanţe.

Terapia generală antiinflamatoare şi antalgică. În acest scop se foloseşte: Algocalmin, acidul acetilsalicilic şi, cu rezultate satisfăcătoare, fenilbutazona.

Corticoterapia este mult controversată. Unii autori au remarcat după corticoizi o mortalitate mai mare şi un număr crescut de sechele la bolnavii cu meningoencefalite faţă de bolnavii trataţi fără corticoizi.

Sengal şi Gardner au aplicat corticoizii în tratamentul nevralgiilor postherpetice cu rezultate nesatisfăcătoare. Aplicarea corticoterapiei în faza de debut a herpesului corneean s-a dovedit nu numai ineficace, ci chiar periculoasă, putînd fi urmată de perforaţii corneene sau de determinări herpetice meningoencefalitice. De altfel, cercetările experimentale au demonstrat că, sub acţiunea cortizonului, leziunile se agravează. Cel mai mare număr de complicaţii la om s-ar datora, după unii autori, acţiunii inhibitorii a acestor hormoni asupra formării locale a anticorpilor antiherpetici. Corticoizii sînt indicaţi numai la sfîrşitul perioadei de stare a afecţiunii şi în asociere cu antibiotice cu spectru larg de acţiune, şi cu gammaglobulinele.

Antibioterapia. Antibioticele au, în general, o slabă acţiune antivirală, fiind însă eficace în infecţiile secundare cu piococi. În mod uzual, se administrează tetraciclină, eritromicină etc.

Vitaminoterapia din grupul complexului B şi vitaminelor C şi E este utilă.

Alte tratamente generale. În herpesul recidivant se mai recomandă autohemoterapie, desensibilizarea cu hiposulfit de sodiu etc. Se pot prescrie Estradiol, fiole a 5 000 U.I., Ginosedol B, fiole a 10 000 U.I. (1 mg), Sintofolin, fiole a 1 mg, în cele 3 zile care preced ciclul, timp de mai multe luni (Andersen).

Chimioterapia antiherpetică. Fără ca terapia antivirală să aibă avansul pe care-l are terapia antibacteriană, s-au înregistrat progrese destul de mari şi în această direcţie. Dificultatea rezultă din parazitismul strict intracelular al virusului, care se comportă ca „parazit perfect", folosind metabolismul şi materialul celulei pentru multiplicarea sa. Progresele chimioterapiei antivirale s-au realizat mai ales pe linia drogurilor active pe virusul DNA din care face parte şi *herpes virus hominis*.

Dintre drogurile antivirus herpes de uz clinic citǎm:

— *iduviranul* sau *idoxiuridina* (5-iodo-2-dezoxiuridin), nucleotid sintetic, antagonist al timidinei, utilizat iniţial fără mult succes în tratamentul leucemiei;

— *cytarobina* (1.B.D.-arabinofuranozilcitozina), compus din aceeaşi clasă cu idoxiuridina, cu acelaşi specific antagonist pe virusul DNA;

— *vidarobina* aparţine aceleiaşi clase şi are un spectru similar de activitate cu cytarobina şi iduviranul.

După Bauer, principalele indicaţii ale acestor droguri în infecţiile herpetice sînt următoarele:

Scanned with OKEN Scanner

— Keratita herpetică, care poate fi tratată cu picături de iduviran sau cytarobină. În formele recidivante se poate dezvolta o rezistenţă la aceşti agenţi terapeutici.

— Herpesul cutanat. Evoluţia acestuia poate fi scurtată prin aplicarea unei soluţii 5% de idoxiuridină în dimetilsulfoxid. Formele severe de herpes primar generalizat pot fi tratate cu cytorobină i. v. în doze pînă la 2 mg/kg corp/24 ore.

— Panariţiul herpetic, observat la personalul medical, se rezolvă repede la idoxiuridină 40% în dimetilsulfoxid.

— Encefalita herpetică se tratează oarecum satisfăcător cu iduviran şi cytarobină sub formă de perfuzii i. v., 1 mg/kg corp/24 ore, timp de cîteva zile. Ambii compuşi sînt rapid inactivaţi. Se scontează rezultate mai bune cu vidarobină, ai cărei derivaţi păstrează o activitate antivirală mai de durată.

Modul de acţiune al iduviranului este destul de bine cunoscut. Idoxiuridina este analoagă ca structură cu timidina. Deviază acţiunea timidinkinazei şi inhibă sinteza dezoxitimidinei, fiind preluată în nucleotidele ADN în curs de formare ca iodidezoxiuridin-5-fosfat în loc de timidin-5-fosfat. Aceasta duce la formarea unui ADN modificat, anormal, care pierde capacitatea de a se replica normal, fiind blocată astfel multiplicarea virusului ADN, mai ales a celui herpetic şi variolic. Desigur, I.D.V. poate fi teoretic încorporat şi în ADN celular, dar în mod practic, acest fenomen nu se petrece.

Experimentarea idoxiuridinei a arătat că aceasta inhibă *in vitro* multiplicarea virusului herpetic şi vindecă keratitele experimentale ale iepurelui datorate acestui virus.

Pe planul clinicii umane, s-a observat că leziunile superficiale corneene beneficiază în mod substanţial de acest tratament, keratita herpetică umană fiind una din rarele afecţiuni virale în care se poate aplica o chimioterapie selectivă eficace. Idoxiuridina, sub formă de colir, poate juca atît un rol profilactic, cînd este administrată înainte sau în primele 12 ore care urmează infecţiei, cît mai ales curativ, accelerînd evoluţia favorabilă a leziunilor şi suprimînd riscul sechelelor.

Freymuth F. arată că atunci cînd un bolnav face o keratită herpetică, se apreciază că are o şansă din patru să aibă o recidivă în doi ani, fapt pentru care preconizează un tratament preventiv.

În herpesul recidivant, rezervorul de virus nu este reprezentat de leziunea iniţială, corneeană sau labială, ci de ţesuturile din jur, infectate în mod cronic, de glandele lacrimale în herpesul cornean sau de glandele salivare în herpesul labial. Aplicarea unor compuşi antivirali la nivelul zonelor sensibile sau infectate cronic, permit inactivarea virusurilor herpetice eliberate prin descărcarea glandelor şi pot preveni recidivele.

Acţiunea iduviranului în localizările cutanate ale infecţiei herpetice este limitată de slaba sa difuziune în ţesuturi. Cu idoxiuridină în soluţie 5% în dimetilsulfoxid, s-a putut observa o reducere cu 63% a duratei leziunilor. De asemenea eficace, la nevoie, este soluţia de I.D.V. 40% în dimetilsulfoxid, cu aplicaţie de cîteva zile, care se foloseşte astfel în panariţiul herpetic sau în erupţia de zona zoster.

În R. F. G., se administrează unguente cu idoxiuridină, la care se asociază şi prednison sau monolaurat de sorbitan 2%. De asemenea, există şi prepa-

Scanned with OKEN Scanner

rate cu adamantină ca Virumerz, Serol, tuburi care conţin N (1-Adamantyl) 2-(2 Dimethylaminoextox) acetamid hidroclorid sau Tramantadin H.G.I.N.N. 1 g la 100 g Serol cu aplicaţii în herpesul labial, genital, eczema herpeticatum de 3 ori pe zi cu acţiune favorabilă pe virusurile tip 1 şi 2.

Un derivat al idoxiuridinei cu acţiune terapeutică bună în keratită herpetică este 5-bromo-dezoxiuridina (B.D.U.). Dezoxiribonucleaza pare mai eficace decît idoxiuridina în tratamentul keratitelor herpetice. Freymuth arată că o injecţie subconjunctivală zilnică de 0,5 ml dintr-o soluţie de 0,1 sau 0,3% de dezoxiribonuclează, asociată cu instilaţii locale din aceeaşi soluţie de 4—5 ori pe zi, a dat rezultate nete şi constante într-un mare număr de cazuri. Pe cale generală, în herpesul generalizat, în encefalitele şi meningoencefalitele herpetice se foloseşte idoxiuridina în perfuzie. Deşi encefalitele herpetice reprezintă aproximativ 10% din totalul encefalitelor acute, dat fiind faptul că diagnosticul lor etiologic este foarte dificil, numărul cazurilor de encefalită herpetică diagnosticate ca atare şi tratate prin perfuzii i.v. cu idoxiuridină este foarte mic, pentru a aprecia reala ei eficacitate la nivelul sistemului nervos central. Terapia prin perfuzii cu idoxiuridină trebuie să ţină seama de toxicitatea preparatului la nivel sanguin (leuco- şi trombopenia), al mucoaselor (stomatita, diaree), al pielii (alopecie) sau la nivel hepatic, unde este catabolizată.

Dat fiind faptul că idoxiuridina, după catabolizarea sa în ficat, se elimină foarte repede prin urină în procent de 90% în 24 ore, perfuzia i. v. trebuie să fie continuă şi în doze suficiente pentru a se asigura o concentraţie eficace şi durabilă la nivelul sistemului nervos central. Din aceste motive, se apreciază că doza totală de 300 mg administrată pe cale i. v. în perfuzii continui timp de 4—5 zile este corectă, oricare ar fi vîrsta bolnavului, atîta timp cît ficatul şi sîngele tolerează bine medicamentul.

Idoxiuridina se prezintă sub formă de pudră, uşor acidă, puţin solubilă. Se pot obţine concentraţii stabile de idoxiuridină 2 mg/ml în mediu uşor alcalin, adăugîndu-se 10 ml sol. standard de bicarbonat de sodiu la 90 ml de glucoză 5%.

Cytarobina (Cytosinarobinosida) inhibă *in vitro* multiplicarea virusurilor ADN la om, fiind mai ales utilizată contra herpes virusurilor. Cytarobina în soluţie salină 5% ar fi eficace local în keratitele herpetice. Din cauza toxicităţii ei tisulare şi sanguine, este utilizată în perfuzii i. v. numai în formele grave, generalizate de infecţii herpetice.

Se foloseşte în doze de 2 mg/kg/24 ore, timp de 5 zile, în soluţie salină 5%, fiind foarte solubilă în apă.

În manifestările de herpes primar generalizat, Jensen B.E. a obţinut rezultate încurajatoare cu dispariţia rapidă a simptomelor, fără apariţia unor efecte toxice. Rezultate bune s-au obţinut şi în cazuri de herpes generalizat care evolua pe fondul unei boli sistemice, al unei leucemii, fiind rapid influenţate favorabil atît herpesul cît şi leucemia.

Cytarobina nu se administrează la copii şi gravide. În doze mari, este imunosupresivă. Doza ideală este cea subcitotoxică, subimunosupresivă şi virustatică.

Din punct de vedere al toleranţei, efectele toxice sînt nesemnificative. Uneori cytarobina poate duce la apariţia de ulceraţii corneene.

Scanned with OKEN Scanner

Alte substanţe antiherpetice sînt xenolamina şi xenolazona, care se folosesc în keratita herpetică şi pot duce la spaţierea recidivelor.

Imunoprofilaxia pasivă cu imunoglobuline umane specifice antiherpes. Imunoglobulinele umane specifice antiherpes sînt un produs românesc, realizat de Institutul de Hematologie în colaborare cu Institutul de Inframicrobiologie şi reprezintă o fracţiune purificată ce provine din sîngele donatorilor, în prealabil selecţionaţi. Produsul, în concentraţie de 10% imunoglobuline, conţine anticorpi antiherpetici la un titru ridicat (minimum 1/256—1/512).

Indicaţii. Produsul este folosit în special în scop profilactic, în cazuri de herpes cronic recidivant cutaneomucos cu diferite localizări, în keratitele herpetice, encefalitele herpetice, în herpesul generalizat. În cazurile de herpes cronic recidivant cutaneomucos se obţin remisiuni de durată variabilă sau o spaţiere din ce în ce mai prelungită a puseelor. În cazul afecţiunilor herpetice oculare (herpes palpebral, keratită, iridociclită) se obţine scurtarea perioadei de evoluţie, clarificarea mai rapidă a corneei şi cicatrice mai reduse.

Posologie şi mod de administrare. Produsul se administrează în doză de 0,2 ml/kg corp, fără a se depăşi 10 ml într-o administrare. Practic, tratamentul constă în injecţii i.m. de imunoglobuline specifice antiherpes, repetate după cum urmează: se administrează 3 fiole la interval de 4—5 zile timp de 2—3 săptămîni, apoi cîte 2 fiole o dată pe săptămînă timp de alte 2—3 săptămîni. La copii, dozele se vor reduce la jumătate. Administrarea acestui produs dă o imunitate specifică imediată printr-un aport pasiv de anticorpi pe o durată de 3—4 săptămîni.

În herpesul cutaneomucos, se recomandă administrarea dozei totale într-o singură injecţie, cu repetarea aceleiaşi doze la intervale de 2—4 luni, în funcţie de frecvenţa recidivelor. În localizările oculare se recomandă, în asociere cu alte mijloace terapeutice, administrarea pe cale subconjunctivală (1 ml la interval de 2 zile), eventual împreună cu administrarea pe cale intramusculară (0,2 ml/kg corp), nedepăşind 10 ml. Durata tratamentului va fi în funcţie de gravitatea şi evoluţia leziunilor. Injecţia nu este urmată de nici o reacţie generală; la locul injecţiei se poate produce o uşoară durere de scurtă durată.

Mod de prezentare, de conservare şi valabilitate. Produsul se prezintă sub formă de fiole de 2 ml cu aspect clar, uşor gălbui, în cutii de 3 fiole. Se păstrează la +4°—+8° şi este valabil 2 ani.

Imunoprofilaxia pasivă cu gammaglobuline. Se apreciază că prin administrarea de gammaglobuline se poate obţine o bună acţiune protectoare faţă de infecţia herpetică, atunci cînd acestea se injectează înainte de declanşarea infecţiei, deoarece după aceea efectul lor este mult mai mic. Se administrează o serie de 5—6 fiole, la 3 zile o fiolă. Rezultate bune au fost obţinute în tratamentul gingivostomatitelor recidivante. Chaerer şi Daikos au constatat că în cazul unei infecţii herpetice cerebrale, gammaglobulinele, prin trecerea unora din fracţiunile lor în S.N.C., împiedică propagarea virusului de la o celulă nervoasă la alta. Unii autori consideră ca ineficace terapia cu gammaglobuline în keratita herpetică atît în instilaţii, cît şi în administrare pe cale generală.

Imunoprofilaxia activă prin vaccinuri specifice şi nespecifice este indicată în formele recidivante şi se practică cu ajutorul vaccinurilor antiherpetic, antipoliomielitic, antivariolic etc.

Scanned with OKEN Scanner

Ca vaccin antiherpetic, mai cunoscut este preparatul „Diamant", cu ajutorul căruia se obţin rezultate bune şi foarte bune în herpesul recidivant, uneori vindecări de durată sau cel puţin o lărgire apreciabilă a intervalelor dintre recidive şi o diminuare a duratei şi intensităţii puseului eruptiv. Se fac serii de cîte 12—14 fiole în injecţii i.m., una pe săptămînă, 2—3 serii pe an.

Se mai foloseşte „Lupidon G şi H", care este un vaccin cu virus herpetic atenuat.

Monica Nicolau şi Lotreanu au arătat că vaccinarea antipoliomielitică de tip Salk-Lepine produce o rezistenţă netă a organismului faţă de herpesul recidivant aritmic printr-un fenomen de paraimunitate celulară. Lotreanu, la 40 de bolnavi cu herpes cronic recidivant, în special bucal şi genital, arată că în 52% din cazuri aceşti bolnavi nu au mai prezentat recidive, iar 10% au fost ameliorați. El administrează la bolnavii tineri 3 injecţii subcutanate a cîte 1 ml, la interval de 7—10 zile, iar la cei în vîrstă 3 injecţii subcutanate a cîte 0,5 ml şi 0,8 ml la aceleaşi intervale de timp.

Rezultate mai puţin concludente se obţin cu vaccinul antivariolic sau antistafilococic.

Bibliografie

BAUER D. J. — *Brit. med. J.*, 1973, 3, 5 874.
DALLAS H. şi colab. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1968, 115, 4.
ELCHARDUS J. F. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1970, 30.
FREYMUTH F. — *Gaz. méd. Fr.*, 1972, 79, 17.
GARDNER P. S. — *Brit. med. J.*, 1968, 5 632.
GOLD ST. — *Practitioner*, 1972, 209, 195.
JENSEN B. E. — *Brit. med. J.*, 1973, 5 850.
KAPLAN A. S. — *Amer. J. clin. Path.*, 1972, 57.
MERKLEN F. P. — *Ent. Bichat*, 1966.
MIRON M. S. — *Oftalmologia (Buc.)*, 1966, 1.
NICOLAU ŞT., DRĂGĂNESCU N. — Herpesul, Ed. medicală, Bucureşti, 1969.
NISHIMURA, KOZA — *Pediatrics*, 1972, 47, 2.
PANDORF R., FOWINKLER E. — *J. Amer. med. Ass.*, 1965, *93*, 11.
PATEKOV N. S. — *Vestn. Vener. Derm.*, 1971, 45, 4.
STEVENSON C. — *Lancet*, 1961, 7 204.
TUDOSE M. — *Viaţa med.*, 1970.
VOICULESCU M. — *Viaţa med.*, 1972, *19*.
WILTON J. — *Brit. med. J.*, 1972, martie.

Pustuloza varioliformă Kaposi-Juliusberg şi alte complicaţii ale vaccinării jenneriene

La al treilea Congres de alergie, M. Sulzberger enumera printre cele cinci caracteristici ale terenului atopic şi marea receptivitate a bolnavilor în cauză faţă de unele virusuri, datorită unei reactivităţi imune deficiente.

Într-adevăr, una din complicaţiile care a rămas şi astăzi gravă la copiii cu eczemă atopică infantilă este erupţia cunoscută sub denumirea de pustuloză

Scanned with OKEN Scanner

varioliformă sau variceliformă Kaposi-Juliusberg. Această manifestare este provocată, după majoritatea autorilor, de doi agenţi virali, fie virusul herpesului simplex, fie cel al vaccinei. Am descris mai sus, în capitolul herpesului simplex, eczema herpeticatum, complicaţie severă indusă de virusul herpetic, ce apare pe fondul unei eczeme preexistente.

Vom descrie acum pustuloza varioliformă Kaposi, tipul eczema vaccinatum, ce apare la copii cu eczemă atopică infantilă după vaccinarea jenneriană.

Pustuloza varioliformă poate apărea la sugarul şi copilul cu eczemă atopică pînă la 2—3 ani şi este întîlnită foarte rar la adult. Ea se manifestă printr-o erupţie formată din numeroase veziculopustule varioliforme ombilicate, localizate pe placardele de eczemă, în special pe faţă, pe extremitatea cefalică, preauricular, putîndu-se generaliza în unele cazuri grave. Acest sindrom cutanat, care are la bază o infecţie virală favorizată de receptivitatea şi sensibilitatea crescută a copiilor atopici se însoţeşte şi de manifestări generale, temperaturi foarte ridicate, adinamie şi astenie sau agitaţie extremă etc., care fac uneori prognosticul foarte rezervat.

În ultimii 10 ani, în Clinica I Dermatologică au fost internate, diagnosticate şi confirmate ca atare, 19 cazuri de pustuloză varioliformă, cele mai multe fiind complicaţii ale vaccinării jenneriene.

Expunerea copiilor cu eczemă diatezică activă sau inactivă la infecţiile cu virus vaccinal sau cu virus herpetic, reprezintă o reală primejdie. Asupra amploarei acestui pericol au insistat în special Coperman şi Wallace, care au efectuat un studiu pe 185 de cazuri de eczema vaccinatum, ce au survenit în timpul vaccinării în masă împotriva variolei, în epidemia din 1962, în Anglia. Incidenţa eczemei vaccinatum a fost de 1/20 000 vaccinări efectuate. Toate cele 185 de cazuri de pustuloză vaccinală au apărut la copii cu eczemă atopică infantilă. La 2/3 din micii pacienţi, eczema era inactivă în timpul vaccinării. Au fost 11 cazuri letale, deci o mortalitate de 6%. Autorii conchid că dermatita atopică infantilă constituie o contraindicaţie absolută a vaccinării antivariolice. Această contraindicaţie se va menţine, arată aceiaşi autori, pînă la descoperirea unor agenţi antivirali activi.

Morris Seider, în monografia sa „Practical Pediatric Dermatology“ (1961), arată că pustuloza diseminată vaccinală este o complicaţie serioasă şi că vaccinarea profilactică contra variolei nu trebuie practicată în mod curent şi fără discernămînt, mai ales cînd este vorba de copii cu eczemă infantilă atopică. În asemenea cazuri, arată M. Seider, este indicat să se amîne vaccinarea pînă la vîrstele de 3, 4 sau 5 ani, cînd eczema este cel puţin în regresie clinică temporară.

Autorii francezi Monde, Therond şi Donat, într-o lucrare publicată în 1966, ajung la o concluzie contrară, arătînd că reţinerea copiilor alergici de la vaccinare nu ar fi justificată. Ei nu se referă însă numai la alergia atopică şi arată că, teoretic, incidentele vaccinării la alergici ar fi următoarele:

a) Starea alergică ar împiedica instalarea şi durabilitatea imunităţii indusă de vaccinare, lipsind bolnavii de o protecţie şi apărare de calitate, fapt negat de autori.

b) Vaccinarea, prin perturbările imunologice pe care le provoacă, ar putea coborî pragul reactivităţii bolnavului la diverşi alergeni şi ar favoriza declan-

Scanned with OKEN Scanner

şarea de crize, fapt ce ar putea fi evitat prin probe de toleranţă practicate prealabil.

c) Vaccinul ar putea acţiona ca un alergen, provocînd reacţii alergice specifice, dar autorii arată că alergia la proteinele microbiene şi virotice ar fi excepţională şi că numai unele resturi din mediile de cultură, ce rămîn în vaccin, ar putea juca rol de alergeni. Concluzia autorilor este că pacienţii alergici pot fi vaccinaţi fără pericol, dar nu fără precauţii.

Copiii eczematoşi în perioada de remisiune, după părerea lui Monde, Therond şi Donat, ar putea fi vaccinaţi antivariolic, în studiul întreprins ei neobservînd în urma acestei vaccinări decît un puseu tranzitoriu de eczemă la un mic pacient a cărui afecţiune cutanată era discretă.

Aceste concluzii superficiale contravin atît experienţei noastre, cît mai ales observaţiilor largi şi bine fundamentate ale lui Coperman, Wallace şi Reis, efectuate pe 185 de pustuloze postvaccinale apărute la copii cu eczemă diatezică în Anglia în 1962.

Autorii francezi Duperrat, Huriez şi alţii, împărtăşesc în mare opinia lui Coperman, Wallace şi Reis, arătînd că vaccinarea jenneriană a pacienţilor cu eczemă diatezică infantilă îi expune pe aceştia la accidente grave de tipul pustulozei varioliforme. Ei nu ezită pe drept să contraindice vaccinarea unor asemenea copii, ca şi contactul lor cu cei vaccinaţi recent.

Inoculabilitatea şi transmisibilitatea sînt legate pe de o parte de metoda de preparare şi conservare a vaccinului, care permite prezenţa de inframicrobi vaccinali virulenţi. Pe de altă parte, însă, transmisibilitatea este condiţionată mai ales de o susceptibilitate specială a anumitor indivizi faţă de virusul vaccinal, de un anumit teren manifest sau latent, foarte receptiv.

Într-adevăr, şi la pacienţii cu eczemă atopică subclinică, aparent stabilizată, vaccinarea jenneriană trebuie interzisă. Vaccinarea antivariolică poate fi efectuată numai cînd pacientul cu eczemă diatezică este ameninţat în timpul unei epidemii de variolă şi atunci ea trebuie să se facă sub o strictă supraveghere medicală şi avînd la îndemînă mijloace terapeutice adecvate (methisazonă, gammaglobuline antivaccinale) pentru moderarea reacţiei postvaccinale care, în absenţa acestor medicaţii, poate fi gravă şi chiar letală.

Amintim că Jaquelin, în timpul unei campanii de vaccinare jenneriană a observat reacţii cutanate majore şi la atopicii care nu aveau eczemă diatezică, ci numai astm.

Korting apreciază şi el că eczema atopică sau eczema endogenă a autorilor germani constituie o contraindicaţie absolută pentru vaccinarea antivariolică.

Naseman nu consideră posibilă vaccinarea la copiii cu eczemă diatezică, decît în condiţii de stringentă necesitate şi atunci cu respectarea obligatorie a următoarelor indicaţii:

a) Vindecarea clinică prealabilă a eczemei după un tratament antiinflamator serios şi prelungit şi aplicarea în continuare a unei terapii topice pe zonele de pe care s-a resorbit erupţia, pentru a împiedica recidivele.

b) La pacienţii nevaccinaţi anterior, pretestarea subcutanată a antigenului vaccinal.

c) După o săptămînă de la vaccinare, pansarea atentă, sterilă a regiunii respective.

Scanned with OKEN Scanner

d) Urmărirea atentă a micului pacient pentru ca la cele mai mici semne de reacţie pustuloasă vaccinală să se aplice o terapie cu ser hiperimun antivaccinal şi methisazonă.

Şi mai recent (1973), Bauer D. J. confirmă datele expuse mai sus.

Vaccina gangrenoasă şi generalizată. Bauer arată că, în prezenţa unui deficit imunitar, leziunile datorate vaccinării antivariolice nu se vindecă, apar leziuni satelite şi metastatice extensive, cu caracter gangrenos, ca rezultat al diseminării virusului pe cale sanguină şi stare toxemică, după care poate surveni exitus ca rezultat al distrucţiilor tegumentare şi al participării organelor interne. Vaccina gangrenoasă se observă în hipoglobulinemiile congenitale şi la pacienţii cu reticuloze, la care răspunsul imun a fost deprimat de imunosupresive. Mortalitatea prin vaccină gangrenoasă poate fi redusă cu 50% prin tratamentul cu methisazonă.

Alte manifestări mai puţin severe ale bolii vaccinale. Vaccinarea antivariolică constituie o infecţie artificială a pielii cu virusul vaccinal şi în mod uzual, această infecţie se autolimitează, dar uneori necesită un tratament specific.

În cadrul acestor manifestări merită să mai amintim:

Vaccina ectopică primară ce rezultă prin auto- sau heteroinoculare. Virusul poate fi introdus la nivelul feţei, cavităţii nazale, orbitei, unde se dezvoltă o leziune vaccinală primitivă ce conduce ulterior la alterări tisulare extensive, conjugate cu simptome generale. Se recomandă tratament cu methisazonă.

Keratita vaccinală. Cînd virusul vaccinal pătrunde în sacul conjunctival, infecţia virală poate conduce la ulceraţii corneene cu opacităţi reziduale şi posibilă perforaţie. În keratita vaccinală, ca şi în cea herpetică, se recomandă colir cu idoxiuridină 0,1%.

Reacţiile locale şi generale după vaccinarea antivariolică pot fi severe, mai ales dacă nu s-a ţinut seama de anumite contraindicaţii amintite. În asemenea situaţii, se recomandă tratament cu methisazonă, asociat cu injectarea de gammaglobulină antivaccinală.

În continuare, vom reda o observaţie de pustuloză postvaccinală ce poate apărea nu numai la copiii cu eczemă atopică recent vaccinaţi, ci şi prin contactul acestor mici pacienţi cu persoane recent vaccinate antivariolic, de la care ei se contaminează, aşa cum se prezintă situaţia în observaţia ce o prezentăm.

Observaţie. Copilul L. A., de 4 ani şi 4 luni, este internat de urgenţă în Clinica I Dermatologică între 8.V şi 17.V 1972, cu diagnosticul de pustuloză varioliformă Kaposi-Juliusberg. La internare, copilul prezenta placarde eritemato-zemuinde, pruriginoase, pe ambii obraji, pe suprafaţa cărora apăruseră cu puţin timp înainte numeroase pustule de 0,3—0,5 cm diametru, ombilicate, alături de care se observau şi numeroase eroziuni, acoperite de cruste brune-cenuşii, gălbui, secundare pustulelor (fig. 17). Ganglionii submandibulari şi laterocervicali sînt palpabili, duri şi dureroşi. Copilul este adinamic, inapetent, cu febră ridicată (39°), constantă.

Antecedente personale şi colaterale. Copilul suferă de eczemă atopică exsudativă de la vîrsta de 6 luni, pentru care a făcut tratament local şi general cu ameliorări trecătoare.

În ce priveşte antecedentele colaterale, merită a fi subliniat faptul că mama sa fusese recent vaccinată antivariolic, copilul contaminîndu-se de la ea cu virusul vaccinal.

În baza datelor anamnestice şi a aspectului clinic caracteristic, ne-am orientat rapid spre diagnosticul de pustuloză vaccinală Kaposi, complicaţie severă a eczemei diatezice infantile, în cazul de faţă în urma contaminării cu virusul vaccinal de la mama recent vaccinată.

Scanned with OKEN Scanner

La examenul bacteriologic din leziuni s-a evidenţiat un streptococ patogen de suprainfecţie. S-a instituit de urgenţă un tratament general cu oxacilin 0,75 grame, gammaglobulină II fiole, methisazonă, vitamine, Feniramin, iar local comprese uşor antiseptice, apoi Locacorten Vioform şi Synalar N.

După 10 zile, fenomenele s-au remis şi copilul a părăsit spitalul complet vindecat.

Fig. 17 — *Pustuloză variceliformă postvaccinală.*

Asemenea manifestări, deşi mult mai rare, sînt posibile şi la adulţi, indemni sau aparent indemni de orice manifestare de tip atopic, prin contaminare de la copiii recent vaccinaţi. În aceste cazuri, inoculabilitatea şi transmisibilitatea sînt legate pe de o parte şi de metoda de preparare şi conservare a vaccinului, care permite prezenţa de inframicrobi vaccinali vii şi virulenţi.

Pe de altă parte însă, transmisibilitatea poate fi condiţionată de o susceptibilitate crescută a anumitor indivizi adulţi faţă de virusul vaccinal, de o hiporeactivitate imună antivaccinală sau de un anumit tip de teren, manifest sau latent atopic, foarte receptiv. Cazuri de pustuloză vaccinală la persoane adulte, fără antecedente de alergie atopică, prin contaminare de la copii recent vaccinaţi antivariolic au fost descrise în literatura străină şi comunicate şi la noi (Sc. Longhin şi colab., A. Conu şi colab.).

Reinocularea la persoane adulte vaccinate mai înainte a virusului vaccinal şi apariţia pustulozei varioliforme s-ar putea explica prin faptul că în urma vaccinării antivariolice în copilărie aceşti indivizi nu au putut dezvolta o imunitate completă, perfectă, faţă de virusul vaccinal.

În afara accidentelor de tipul pustulozei varioliforme, vaccinul antivariolic, ca şi alte vaccinuri, poate duce, în special la copii atopici, la stimularea apariţiei erupţiei de eczemă sau la agravarea şi generalizarea sa, aşa cum am observat şi noi în 5 cazuri.

Tratamentul general. Methisazona (N methyl-isatin-beta-thiosemicarbazona) este utilizată pe scară largă în profilaxia variolei şi în tratamentul complicaţiilor vaccinării jenneriene.

În complicaţiile vaccinării antivariolice, methisazona prezintă un real interes terapeutic. Se recomandă ca posologie 200 mg/kilocorp, urmată de 50 mg/kilocorp din 6 în 6 ore timp de 2 zile

Methisazona blochează stadiul activ al multiplicării virusurilor variolice. Există şi tulpini rezistente la methisazonă şi se pare că cultura unui virus variolic în prezenţa acestei substanţe favorizează apariţia rezistenţei.

Mai amintim că în prezent se încearcă utilizarea idoxiuridinei pe cale generală în tratamentul formelor grave de variolă sau a encefalitelor vaccinale.

Scanned with OKEN Scanner

De asemenea, ca titlu informativ, amintim că rifampicina reprezintă singura familie de antibiotice antibacteriene dotate și cu acțiune antivirală *in vitro*, ele inhibînd maturarea unor virusuri variolice printr-un mecanism încă necunoscut, poate printr-o blocare a ADN viral. În condițiile în care sînt prescrise însă în prezent, ambele nu prezintă, la om, nici o acțiune antivirală.

În scopul profilaxiei suprainfecției microbiene, ca și în tratamentul unei infecții secundare constituită, se vor administra de la început antibiotice, desigur preferabil în funcție de sensibilitatea germenilor izolați.

Pînă la obținerea rezultatelor antibiogramei sau cînd nu sînt condiții de efectuare a acesteia, se ia în considerare administrarea tetraciclinei, eritromicinei, solvocilinei, Reverinului, penicilinelor semisintetice. În cazurile foarte grave, cu tendință la hipotensiune arterială și pierderea de lichide prin suprafețele erodate, o atenție deosebită trebuie acordată susținerii tonusului circulației periferice și refacerii volumului de lichide din circulație, prin măsuri asemănătoare celor din arsuri (Korting).

Micii pacienți vor fi sedați cu sirop de romergan etc. Se pot folosi la nevoie diverse sedative și analgezice.

Corticoizii pe cale generală pot fi administrați numai dacă este neapărată nevoie sau numai în stadiile tardive, toxemice, în cazurile cu reacție inflamatorie intensă, ca un auxiliar terapeutic simptomatic și patogenic util și numai sub protecția de antibiotice, posologia lor individualizîndu-se în funcție de vîrstă, greutate și gravitate a bolii.

Ca medicație imunoterapică se poate administra gammaglobulină, o fiolă la 2—3 zile, în total 5—6—7 fiole, în funcție de vîrstă și gravitatea afecțiunii. La sugar se administrează 0,2 ml/kilocorp la 2 zile.

Korting recomandă Gammaglobuline Behring 0,8—1 ml/kilocorp i.m. Desigur că mult mai utile sînt imunoglobulinele specifice antivaccinale.

Tratamentul local este în linii mari cel din arsuri (Korting). El se va adresa atît infecției, ca factor etiologic de mare importanță, cît și dermatozei preexistente, de obicei eczema infantilă.

Flictenopustulele se vor deschide și tampona cu soluții apoase de coloranți (cristal violet, Streptomykosan). Se pot aplica inițial comprese umede stoarse și schimbate des cu acid boric 2% și ștergerea cu soluție de Fenosept în concentrații slabe (1/1 000). Se mai pot utiliza spray cu antibiotice (Nebacetin etc.) sau cu antibiotice și corticoizi: Oxycort, Ferracortyl și apoi unguent cu antibiotice și derivați fluorinați de cortizon (Synalar N), Locacorten Vioform etc. Dacă unguentele nu sînt bine suportate, se poate trece la pasta cu apă, antibiotice și hidrocortizon etc.

Bibliografie

BAUER D. J. — *Brit. med. J.*, 1973, 3, 5 874.

CONU A., COLȚOIU A., DIACONU J., POPESCU GH. — *Derm.-Vener. (Buc.)*, 1966, 11, 5.

COLȚOIU AL. — Teză de doctorat, I.M.F., București, 1969.

LONGHIN SC., DIMITRESCU AL. — Medicația afecțiunilor dermatologice, Ed. medicală, București, 1970.

KORTING G. W., BREHM G. — Dermatologische Notfälle, Georg Thieme, Stuttgart, 1967.

MONDE R., THEROND CH., DONAT N. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1966, 14, 649.

SALOMON M. L., BEERMAN N. — *Amer. J. med. Sci.*, 1966, 252, 478.

FREYMUTH F. — *Gaz. méd. Fr.*, 1972, 79, 17.

TEODORESCU ST. și colab. — *Derm.-Vener. (Buc.)*, 1966, 11, 5.

Scanned with OKEN Scanner

Gangrene cutanate

Gangrenele cutanate sînt rezultatul unei necroze brutale, în masă, a tegumentului, sub acţiunea directă a unor factori mecanici, fizici, chimici, prin tromboză vasculară, sub acţiunea necrozantă a unor toxine microbiene sau prin mecanism alergic. Se manifestă sub forma unor plăci inerte, insensibile, albe cenuşii sau negre, uscate sau umede. Ţesutul necrozat se elimină prin formarea unui şanţ periferic, care îl separă de tegumentul sănătos; treptat, şanţul delimitant pătrunde sub escară, iar aceasta se detaşează în bloc sau în mai multe fragmente, lăsînd o ulceraţie atonă, care evoluează foarte lent spre cicatrizare. Epitelizarea se face cu greutate şi rămîne multă vreme fragilă.

Gangrena umedă debutează prin leziuni veziculopustuloase sau furunculoide şi evoluează cu fenomene inflamatorii, de supuraţie putridă, cu ramolirea ţesutului sfacelat.

Leziunile pot fi limitate şi superficiale, dar alteori au un caracter extensiv în suprafaţă şi profunzime, distrugînd ţesuturile moi subiacente (aponevroze, muşchi, tendoane, vase, nervi), mai rar scheletul, determinînd delabrări largi, mutilante.

Leziunile gangrenoase, de dimensiuni variate, sînt unice sau multiple, grupate pe un teritoriu cutanat, rareori diseminate.

Din punct de vedere evolutiv, se deosebesc gangrene acute, grave, — îndeosebi gangrenele copilului şi cele localizate la nivelul mucoaselor, cum este gangrena fulgerătoare a organelor genitale — şi gangrene cronice.

Sindrom provocat de factori multipli, gangrenele cutanate pot fi primitive sau secundare altor afecţiuni cutanate (piodermite, viroze, tumori etc.) şi unor afecţiuni generale (septicemii, febre eruptive etc.).

Diagnosticul diferenţial al acestor manifestări se face cu fagedenismul. Numeroşi germeni pot determina ocazional ulceraţii cutanate, rapid extensive în suprafaţă, fără formarea în prealabil a unui sfacel, ceea ce le diferenţiază de gangrenele cutanate. Aceste manifestări sînt cuprinse în termenul de

Scanned with OKEN Scanner

fagedenism. Este vorba de ulceraţii neobişnuit de extensive, cu mare capacitate distructivă, cu progresie rapidă şi evoluţie îndelungată.

Fagedenismul simptomatic apare la un moment dat ca o formă evolutivă a unei leziuni preexistente, bine definită, cum ar fi: fagedenismul luetic, tuberculos etc. Fagedenismul esenţial este considerat o boală particulară, cu leziuni rapid extensive, unice sau multiple, rebele la tratament şi recidivante. Aceste ulcere fagedenice au fost observate la adulţi, deseori în plină sănătate, după un traumatism, o înţepătură de insectă, o piodermită etc. Ulcerul extensiv se constituie rapid, luînd de cele mai multe ori aspectul de fagedenism geometric, superficial, bine delimitat printr-un burelet inflamator, infiltrat, dur, intens eritematos, reliefat. Leziunea este puţin dureroasă şi de regulă nu este întovărăşită de limfangită sau de adenopatie inflamatorie; nu se însoţeşte de semne generale.

Multă vreme confundat cu gangrena, entitatea clinică a fagedenismului este în prezent stabilită, iar în etiopatogenia sa se discută rolul reacţiilor imune violente de tip Sanarelli-Shwartzman, rolul enzimelor proteolitice evidenţiate în cazurile de fagedenism asociat cu colita ulceroasă (*pyoderma gangrenosum* — Brunsting, Goeckerman şi O'Leary, 1930), o etiologie virală şi, în unele cazuri, natura infecţioasă directă, acţionînd pe un teren deficitar din punct de vedere imunologic.

Tratamentele cu antibiotice, antiinflamatoare, gammaglobuline, vitamine, transfuzii, asociate cu antiseptice locale, electrocoagularea sau excizia chirurgicală urmată eventual de grefă, pot da rezultate bune în ulcerele fagedenice.

Gangrene cutanate primitive

Gangrenele prin agenţi fizici şi chimici iau naştere sub acţiunea directă asupra tegumentului sau indirect prin intermediul vaselor, a unor factori mecanici (stricturi sau compresiuni prelungite), radiaţii, factori termici (arsuri electrice, degerături etc.) sau chimici (acizi şi alcali puternici), precum şi după înţepături şi muşcături veninoase.

Gangrenele prin factori mecanici. S-a observat apariţia de necroze cutanate limitate şi superficiale după contuzii sau compresii (garou, aparat gipsat etc.) şi necroze mai întinse şi profunde, interesînd ţesutul subcutanat, după traumatisme tangenţiale cu decolare.

Escarele de decubit, determinate de factori complecşi — compresie mecanică, tulburări circulatorii, factori trofici, infecţii secundare — sînt frecvente la bătrîni gatoşi, la bolnavi imobilizaţi îndelung la pat, paraplegici, caşectici etc. Se localizează electiv în regiunile sacrate, ischiatice, trohanteriene, la călcîi etc. şi evoluează de obicei cronic, extensiv. Rareori poate surveni, în cursul afecţiunilor neurologice, forma acută de escară, rebelă la orice tratament şi ducînd în scurt timp la exitus.

S-au încercat, în aceste cazuri, ablaţii largi ale ţesutului necrozat, spălături antiseptice neiritante, badijonări cu coloranţi (soluţie 1—2% slab alcoolizată), pudraje cu tripsină, anabolizanţi.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul preventiv se bazează în primul rînd pe măsuri riguroase de curăţenie, badijonări cu soluţie hidroalcoolică de tanin, schimbarea regulată din 2 în 2 ore a poziţiei corpului, masaje pentru activarea circulaţiei.

Gangrenele prin factori termici. În arsurile de gradul IV se dezvoltă gangrene ale tegumentului şi ţesutului subcutanat, iar în arsurile mai grave procesul de necroză merge mai profund. Gangrenele din arsurile electrice sînt de asemenea profunde, puţin dureroase, dar se pot asocia cu starea de şoc.

În formele grave de degerături, se observă formarea de plăci gangrenoase, care se elimină foarte lent.

Gangrenele prin radiaţii. Radionecrozele acute (radiaţii X) survin la aproximativ 15 zile după expunerea accidentală la o doză puternică de raze X moi (filtrare defectuoasă). Primele manifestări constau în edem şi eritem pruriginos, urmate de veziculaţie, erupţie, care cuprind în 48 de ore întreaga zonă iradiată. Se formează apoi o placă gangrenoasă cu limite nete, foarte dureroasă, care se elimină destul de rapid. Se asociază fenomene generale grave, determinate de resorbţia locală de produşi toxici.

Ulceraţiile reziduale se repară lent, lăsînd cicatrice telangiectazice, care pot fi sediul unei transformări maligne.

Caractere asemănătoare prezintă radiumnecroza.

S-au descris, de asemenea, rare cazuri de gangrenă umedă după arsuri profunde provocate de unde scurte.

În tratamentul acestor forme de gangrenă se preconizează din primele zile corticoizi (Prednison 20—30 mg/24 ore, Superprednol 4—6 mg/24 ore), cu efect de permeabilizare şi fibrolitic, asociaţi cu anabolizanţi (Madiol 25—100 mg/24 ore, Naposim 10—20 mg/24 ore) şi vitamine (Vitamină A sol. uleioasă buvabilă 100 000 U.I./24 ore, Palmitat de vit. A hidrosolubilă 24 000—100 000 U.I./24 ore, Vitamină E 100—250 mg/24 ore).

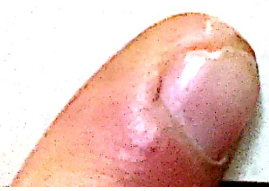
Local, în faza neulcerată, se aplică comprese umede cu soluţii slab antiseptice (acid boric 2%, tanin şi borax $\overline{aa}$ $5^0/_{00}$), apoi topice cu corticoizi sub pansament oclusiv sau în mai multe aplicaţii zilnice şi masaj uşor.

După constituirea ulceraţiilor, compresele umede antiseptice din primele 48 de ore vor fi urmate de nitratarea plăgilor, atingeri cu coloranţi (soluţie 0,5—1%) şi aplicaţii de unguente cu antibiotice şi corticoizi, cu vitamină A, insulină, anabolizanţi sau estrogeni. Se mai preconizează topice sau infiltraţii perilezionale cu novocaină, pentru efectul analgezic, ca şi iradieri cu raze infraroşii, care favorizează cicatrizarea. Pentru stimularea cicatrizării se recomandă şi aplicarea de alfachimotripsină.

Unii autori consideră că cel mai bun tratament al radionecrozelor este excizia chirurgicală, urmată de grefe de tegument.

Gangrene prin agenţi chimici. S-au observat, foarte rar, plăci gangrenoase accidentale la persoane care au venit în contact cu acizi sau cu alcali puternici, cu băi de crom etc. Aceste leziuni trebuie diferenţiate de cele factice, provocate voluntar prin aplicarea de caustice, necroze care sînt localizate în zone uşor accesibile pentru bolnavi, sînt rotunde sau liniare cu margini nete.

Tratamentul gangrenelor prin substanţe caustice constă în îndepărtarea urmelor de substanţă prin spălarea şi aplicarea de comprese sterile cu soluţie clorurosodică izotonică, conţinînd 0,25% sulfat de zinc.



Scanned with OKEN Scanner

Gangrene medicamentoase pot surveni în diferite împrejurări, fie ca rezultat al spasmului sau trombozei vasculare, fie printr-un mecanism alergic de tipul fenomenului Arthus sau Sanarelli-Shwartzman.

Injecţiile repetate de proteine străine în acelaşi teritoriu pot declanşa astfel de reacţii.

Adrenalina în injecţii i. m. provoacă, în mod excepţional, o gangrenă masivă, rapidă, de tipul gangrenei gazoase. Mai frecvente sînt gangrenele degetelor, consecutive unei anestezii locale în inel, cu novocaină (cu sau fără adaos de adrenalină); se caracterizează prin sfacele întinse, care impun amputaţia segmentului afectat sau o dezarticulare metacarpo- sau metatarsofalangeană. Ca măsuri profilactice, se recomandă injectarea anesteziculuí fără adrenalină în comisurile interdigitale şi fără să se aplice garou.

Dermita livedoidă, descrisă de Nicolau în 1925, este produsă printr-o tromboză brutală arterială, în urma injecţiei intravasculare accidentale a unui produs uleios (de ex. bismut). La cîteva secunde de la injecţie, survine la nivelul fesei o durere violentă, uneori cu pierderea cunoştinţei. În cîteva ore, tegumentul ia un aspect cianotic, livid, edemaţiat, apar uneori flictene. În cîteva zile, centrul placardului se gangrenează sau apar plăci multiple de necroză. Acestea se detaşează lent, lăsînd ulceraţii profunde.

S-au mai semnalat gangrene locale după injecţii subcutane cu insulină, după aplicaţii de fenol sau acid picric.

Accidentele cutanate necrotice în cursul tratamentului cu anticoagulante sînt rare. Primele cazuri au fost semnalate de Verhagen în 1944, apoi de Duverne, Bonayme şi alţii. Pe o perioadă de 7 ani, în literatură au fost publicate 48 astfel de cazuri.

Prin caracterul sever pe care-l poate îmbrăca, riscul acestei complicaţii trebuie avut în vedere în cursul administrării de anticoagulante. Amintim cazul descris de Merklen, Mikol şi Renoux (1962) la o femeie de 76 ani, care, după o lună de zile de tratament, a prezentat placarde întinse edematoase, cianotice şi echimotice ale extremităţilor, la nivelul cărora s-au format escare întinse. A fost necesară o intervenţie radicală, cu sacrificarea antebraţului.

Gangrene uscate ale extremităţilor mai pot apărea, în mod excepţional, în cursul tratamentelor îndelungate cu corticoizi şi după injecţii de ergotamină.

Tratamentul trebuie instituit cît mai precoce şi constă în sedative analgezice (procaină clorhidrică, sol. 0,25% 10 ml, i. v. lent), spasmolitice şi vasodilatatoare (papaverină clorhidrică, 1—2 fiole/24 ore diluată în soluţie glucozată izotonică şi injectată i. v. lent; Tolazolin, 3—4 fiole a 10 mg/24 ore, i.v.; kalicreină, 1 fiolă a 40 U.I./24 ore, cu efect vasodilatator prelungit). Tratamentul va fi continuat timp de cîteva zile.

Local, se practică infiltraţii perilezionale sau paralombare cu procaină clorhidrică (soluţie 0,5—1%, 50—100 ml). În gangrenă şi ulceraţii constituite se va proceda la debridarea chirurgicală a resturilor sfacelare necrotice, spălături cu soluţii slab antiseptice (apă oxigenată de 12 vol., acid boric 2%, cloramină 1—2%, permanganat de potasiu 1/10 000, rivanol 1—2‰), aplicaţii de tripsină, badijonări cu coloranţi, pudraje cu cloramfenicol 5% sau neomicină 1% în lactoză, unguente cu corticoizi, antibiotice şi stimulante ale cicatrizării.

Scanned with OKEN Scanner

Gangrene infecţioase

Gangrenele infecţioase primitive

Gangrenele infecţioase primitive ale adultului sînt rar întîlnite în practică şi pot îmbrăca mai multe tipuri clinice, evolutive şi bacteriologice.

Sînt în genere gangrene umede, care debutează printr-un focar inflamator, intens eritematos, ce se transformă într-o placă sfacelică, albă sau neagră, sub care se găseşte o serozitate serohematică. După detaşarea escarei apare o ulceraţie de profunzime variabilă, care se vindecă încet, lăsînd o cicatrice inestetică.

Agenţii infecţioşi întîlniţi cel mai adesea la originea acestor leziuni sînt: streptococul hemolitic, stafilococi patogeni, bacilul piocianic, bacilul proteus, difteric, asociaţii fuzospirilare, germeni anaerobi, *bacillus gangrenae cutis* Milian şi Nativelle, rickettsii, nocardii, amibe.

Din punct de vedere clinic, gangrenele cutanate infecţioase pot îmbrăca două aspecte principale: gangrena insulară superficială şi gangrena în plăci largi, multiple.

Gangrena insulară benignă, individualizată de Touraine, Lortat-Jacob şi Neret (1938), cu leziune unică sau cu leziuni multiple, apare spontan la adulţi în plină sănătate. Se localizează, de obicei, la nivelul membrelor inferioare, sub forma unor plăci sfacelice, negre, rotunde sau ovalare, cu diametrul de 2—10 cm, superficiale, înconjurate de o areolă roşie-violacee. Ulceraţia rămasă după eliminarea escarei se vindecă în 3—6 săptămîni, printr-o cicatrice rotundă, uşor deprimată, suplă. Prognosticul este întotdeauna benign, fiind vorba de o gangrenă strict microbiană, puţin extensivă, cu tendinţă la vindecare spontană, dar cu posibilitate de recidive. Acestea survin în puseuri mai mult sau mai puţin frecvente, cu una sau mai multe leziuni, grupate în aceeaşi regiune.

Gangrena în plăci largi debutează prin elemente eritematopurpurice, care se transformă rapid în plăci necrotice. Confluarea mai multor leziuni duce la formarea unor plăci gangrenoase întinse, de 25—30 cm, cu contur neregulat sau policiclic. Ţesutul necrozat se desprinde fragmentar, lăsînd să se scurgă o serozitate sanguinolentă. Se constituie în cele din urmă o ulceraţie întinsă, cu fundul neregulat, burjonant, presărat cu resturi sfacelice, sîngerînd la orice contact. Ulceraţia pătrunde profund în ţesuturile moi subcutanate, interesînd aponevrozele, muşchii, tendoanele, nervii şi vasele. Reparaţia se face lent, cu formarea unei cicatrice inestetice.

În această formă de gangrenă, pot surveni uneori complicaţii grave, mortale (hemoragii, manifestări nervoase, determinări renale etc.).

Gangrenele infecţioase secundare

Gangrenele infecţioase secundare sînt complicaţii ale plăgilor traumatice sau chirurgicale infectate, complicaţii care apar în evoluţia unor dermatoze preexistente (ulcer de gambă, erizipel, impetigo, ectima, furuncul, flegmon, difterie cutanată, şancre luetice etc.) sau survin în cursul unor boli infecţioase generale.

Scanned with OKEN Scanner

Dezvoltarea de gangrene cutanate în aceste împrejurări este favorizată probabil de deficitele de apărare ale terenului (caşexie, diabet, hipogammaglobulinemie, tulburări circulatorii etc.) sau se datorează virulenţei deosebite a germenului cauzal sau/şi a florei de suprainfecţie (stafilococi patogeni, streptococ beta-hemolitic, bacil proteu, piocianic, deseori asociaţii streptostafilococice, fuzospirilare, anaerobi).

Menţionăm **gangrena postoperatorie progresivă a tegumentului**, după intervenţii pe intestin sau în focare septice, care poate apărea după un interval liber de 5—15 zile, localizîndu-se la nivelul plăgii sau chiar pe cicatrice. Apare mai întîi ca o pată eritematoasă, care devine nodulară. În cîteva ore, cel mult în 1—2 zile, leziunea ia un aspect escarotic. Placa gangrenoasă este dureroasă şi se întinde rapid excentric, ca un fagedenism geometric, luînd în 2 săptămîni dimensiuni importante.

Administrarea rapidă a unui tratament cu antibiotice cu spectru larg şi, la nevoie, intervenţia chirurgicală, au ameliorat prognosticul acestor gangrene, ducînd la vindecări rapide.

Unele piodermite ca furunculul antracoid, stafilococia malignă a feţei, piodermita vegetantă, streptocociile buloase şi ulceroase, ca şi alte leziuni cutanate (ulcerele cronice, şancrul luetic, difteria cutanată, purpurele etc.) pot lua un aspect gangrenos la bolnavii ce prezintă supuraţii profunde cronice, la caşectici, diabetici, în deficite imunologice congenitale (hipo- sau agammaglobulinemie) sau în cele secundare, din infecţii cronice, leucemii, reticuloze etc.

În cadrul *piodermitelor gangrenoase* se deosebesc mai multe forme clinice: *tipul fulminant* asociat cu fenomene septicemice, descris de Brunsting, Goeckerman şi O'Leary (1930), la bolnavii cu colită ulceroasă sau poliartrită, *o formă cronică cu leziuni nodulare* multiple sau cu leziuni infiltrate serpiginoase şi *piodermita şancriformă solitară*, profundă, cu evoluţie lentă, localizată la faţă sau la nivelul organelor genitale.

Şancrul luetic ia, cu totul excepţional, un aspect gangrenos; în sifilisul secundar pot surveni, de asemenea, elemente necrotice cu cruste negre ostreacee, foarte aderente. Cazurile foarte rare de sifilis malign precoce, cu leziuni ulcerogangrenoase de la debut, evoluează de multe ori cu serologie negativă.

Amintim, de asemenea, forma gangrenoasă de zona zoster; în condiţiile de teren amintite, veziculele şi eroziunile secundare pot constitui punctul de plecare al unei plăci gangrenoase.

Purpurele evoluează uneori cu leziuni necrotice cutanate sau mucoase.

Pustuloza variceliformă acută Kaposi poate să se complice prin apariţia de placarde gangrenoase zemuinde, cu prognostic deosebit de grav.

Unele tumori cutanate pot suferi în totalitate sau parţial o transformare gangrenoasă spontană sau postterapeutică.

S-a semnalat apariţia de gangrene cutanate în cursul septicemiilor şi al febrelor eruptive, în febra tifoidă, rujeolă, variolă, în gripă, în cadrul sindromului Waterhouse-Friederichsen. Vaccina gangrenoasă, de o deosebită gravitate, survine uneori la eczematoşi, diabetici, leucemici.

Scanned with OKEN Scanner

Forme clinice ale gangrenei cutanate infecţioase în funcţie de localizare

Gangrena pleoapelor, uni- sau bilaterală, interesînd uneori ambele pleoape de aceeaşi parte, poate surveni în cursul bolilor infecţioase grave (febră tifoidă etc.), pe leziuni inflamatorii preexistente (herpes, zona zoster), după înţepături de paraziţi. Necroza poate trece în regiunile învecinate, dînd grave multilaţii.

Gangrena infecţioasă simetrică a degetelor se observă foarte rar în cursul bolilor infecţioase, în bronhopneumonii, în pielonefrite.

La nivelul tegumentelor din regiunea toracoabdominală se localizează forma extensivă postoperatorie a gangrenei infecţioase.

Noma, gangrena obrazului, survine rareori, de preferinţă la copii între 4 şi 15 ani, subalimentaţi, în condiţii precare de igienă, după o infecţie gravă (rujeolă, difterie, septicemii). Noma debutează pe faţa internă a obrazului în dreptul primului premolar, printr-o pată cenuşie-negricioasă, dureroasă, care se ulcerează rapid. Faţa cutanată a obrazului se infiltrează, devine eritematoasă, lucitoare, transformîndu-se apoi într-o placă violacee-negricioasă. După eliminarea escarei, apare o deschidere largă, ulceroasă a cavităţii bucale, cu margini circinate, care distruge obrazul aproape în totalitate. Prin orificiul format se scurge o salivă fetidă. Procesul gangrenos se extinde la gingii şi alveolele dentare, la buze, interesînd uneori şi maxilarul.

Starea generală este profund afectată: bolnavul prezintă hipertermie marcată, prostraţie, diaree, anemie importantă.

În lipsa tratamentului, moartea survine în ziua a 7-a — a 15-a de boală cu un tablou de septicemie. Dacă bolnavul supravieţuieşte, leziunea se cicatrizează lent, persistînd o pierdere de substanţă neregulată, mutilantă.

Gangrenele mucoaselor sînt aproape întotdeauna infecţioase, determinate de piococi, anaerobi, asociaţii microbiene. La nivelul mucoasei bucale amintim, în afara stomatitei gangrenoase din noma, stomatita gangrenoasă cu fuzospirili, primitivă sau secundară unei stomatite ulceroase, cu leziuni mai mult sau mai puţin profunde, extensive, care plecînd de la nivelul gingiilor poate atinge obrajii, dinţii, maxilarele. Bolnavul prezintă dureri şi salivaţie supărătoare, febră (40°), stare generală gravă.

Gangrenele mucoasei genitale, rar întîlnite, sînt descrise în alt capitol.

Forme clinice de gangrenă infecţioasă în funcţie de vîrstă

Gangrenele copilului. La copil, gangrenele cutanate îmbracă forme particulare, în general cu evoluţie gravă.

Gangrenele masive ale extremităţilor. Survin la nou-născut în primele zile de viaţă. Evoluează fără semne asociate, ducînd la necroze care interesează un segment întreg (un picior, o mînă, un antebraţ), segment care se poate detaşa fără hemoragie, dacă exitusul nu a survenit anterior.

Se observă şi forme limitate, cu amputaţie spontană a degetelor de la mîini sau picioare.

Scanned with OKEN Scanner

Etiologia este imprecisă; s-a incriminat rolul bridelor amniotice, infecţii cu embolii microbiene, factori medicamentoşi.

Gangrena ombilicală. Se datorează unei infecţii accidentale cu bacil piocianic sau cu piococi, mai rar cu bacil difteric.

Gangrena pleoapelor (oftalmie purulentă, difterie) este extensivă şi cu evoluţie fatală.

Necroza cutanată extensivă a nou-născutului (gangrena sau flegmonul nou-născutului, abces necrozat, celulita difuză erizipelatoidă) de origine infecţioasă, cu prognostic vital foarte grav, impune un tratament de urgenţă. Survine la nou-născuţi între 1—8 săptămîni, în plină sănătate. Se localizează de preferinţă în regiunea cervicală, pe torace, în regiunea sacrată, sub forma unei plăci eritematoase, dure, dureroase, care în cîteva ore se extinde, ia un aspect pseudoerizipelatos, evoluînd cu febră 40°, fără afectarea profundă a stării generale. În lipsa unei intervenţii imediate, placardul cuprinde în 48 de ore o suprafaţă întinsă şi prezintă zone de fluctuenţă, de ramolisment, zone violacee reci, decolări subcutanate, urmate de formarea unei necroze mari centrale sau multiple zone necrotice diseminate. Drenajul terapeutic sau spontan lasă să se scurgă o cantitate redusă de puroi, din care se poate izola, de obicei, stafilococ auriu hemolitic, mai rar bacil piocianic, sau un streptococ anaerob. În continuare, placardul evoluează cu decolări largi şi ulceraţii sfacelice, limitate la periferie de un burelet reliefat.

Astfel de cazuri erau înainte mortale. Prin incizii practicate în primele 24 de ore, chiar înainte de apariţia zonelor fluctuente, urmate de drenaj la care se adaugă antibioterapie masivă de urgenţă, cu antibiotice cu spectru larg, prognosticul s-a ameliorat foarte mult. Rehidratarea şi transfuziile sanguine completează util intervenţia chirurgicală.

Se poate spune că este un flegmon acut necrozant de origine primitivă sau secundară unui focar infecţios banal (foliculită, abces subcutanat) sau unei intervenţii chirurgicale. Natura sa infecţioasă este unanim admisă, incriminîndu-se în special stafilococul patogen.

Nguyen Van Ut (1960) ia în consideraţie rolul posibil al unei hiperergii cutanate faţă de germeni variaţi.

Gangrenele cutanate multiple ale copilului, foarte rare, sînt ulceraţii sfacelice, de obicei superficiale şi benigne, care apar în număr mai mic sau mai mare la nivelul tegumentului. Aceste gangrene sînt cel mai adesea secundare unei boli infecţioase. Cea mai bine cunoscută, *varicela gangrenoasă,* cu ulceraţii sfacelice limitate sub crustele de varicelă, lasă după vindecare cicatrice inestetice. Localizarea cea mai frecventă este la nivelul extremităţii cefalice şi în jumătatea superioară a trunchiului. În majoritatea cazurilor, pare să intervină o infecţie secundară cu stafilococ auriu sau cu bacil piocianic.

S-au semnalat, foarte rar, forme hemoragice mortale.

În vaccină, se pot dezvolta plăci gangrenoase în jurul unei leziuni vaccinale escarotice.

În variolă, scarlatină, rubeolă s-au observat rare cazuri de gangrenă eruptivă sau plăci gangrenoase izolate, extensive, uneori cu evoluţie gravă.

Gangrenele multiple aparent primitive, localizate de obicei în treimea inferioară a trunchiului şi pe fese, debutează cu placarde veziculopustuloase sau

Scanned with OKEN Scanner

bulohemoragice, care se necrozează. Eliminarea escarelor lasă ulceraţii mai mult sau mai puţin profunde şi extensive.

Boala poate evolua în puseuri succesive şi este, în general, benignă, cu excepţia cazurilor în care survin complicaţii pulmonare, digestive, nervoase, pioemii.

S-au mai descris, la copii, gangrene cutanate infecţioase întinse, masive, mergînd profund pînă la schelet şi coexistînd cu leziuni viscerale. Natura microbiană a putut fi demonstrată în majoritatea acestor cazuri. Printre cauzele favorizante amintim terenul atrepsic, o boală anergizantă în antecedente, tulburări vasomotorii şi trofice, decubitusul.

La bătrînii caşectici şi taraţi, se întîlnesc diferite forme de gangrene, care au fost descrise mai sus.

Forme etiologice de gangrenă cutanată

Gangrenele determinate de anumiţi agenţi microbieni prezintă o individualitate clinică definită şi necesită un tratament specific.

Gangrenele cu streptococ, întîlnite îndeosebi la bătrîni şi copii, evoluează cu febră importantă şi afectarea stării generale. Local, debutul este marcat de o erupţie pustuloasă care precede necrozarea zonei de tegument interesat.

Stafilococul este rareori incriminat în procese gangrenoase primitive; în cele secundare, intervine singur sau în asociaţie cu streptococul.

Gangrenele streptococice şi stafilococice au fost discutate în capitolul piodermitelor.

Gangrene determinate de bacilul proteus. Bacilul proteus, gramnegativ, foarte mobil, este larg răspîndit în natură, pe substanţe în putrefacţie, în ape poluate, şi trăieşte saprofit la om şi la animale în intestin, la nivelul căilor urinare, mai rar al celor aeriene.

După tratamente cu antibiotice, care perturbă echilibrul florei saprofite, înlăturînd antagonismul microbian, şi în condiţii de exaltare a virulenţei b. proteus, acesta poate determina diferite procese morbide: infecţii ale căilor respiratorii, otite, infecţii biliare şi urinare, peritoneale, mai rar septicemii. Citäm un caz de septicemie cu *Proteus mirabilis* şi manifestări cutanate constînd în eritrodermie generalizată şi leziuni necrotice întinse, publicat de A. Conu şi Fl. Nicolescu (1968).

Bolnavul, în vîrstă de 52 ani, a fost internat în Clinica I Dermato-Venerologică Colentina, pentru o eritrodermie cu descuamări lamelare şi prurit generalizat, edeme ale membrelor inferioare, poliadenopatie şi stare generală alterată (febră 40°, astenie, anorexie, bronşită acută). Boala debutează insidios, în urmă cu 3 săptămîni.

Examenele paraclinice au revelat o anemie discretă, leucocitoză (19 900/mm³) cu polinucleoză (60 %) şi eozinofilie (19 %), viteză de sedimentare crescută (38 mm/1 oră, 65 mm/2 ore), hipergammaglobulinemie, albuminurie dozabilă şi un sediment urinar încărcat (leucocite, cilindri granuloşi şi hialini); hemo- şi medulocultura au fost pozitive la bacil Proteus, varietatea mirabilis.

La o săptămînă după internare au apărut, la nivelul antebraţelor şi al gambelor, o erupţie buloasă cu conţinut hemoragic şi leziuni echimotice ale extremităţilor (degetele de la mîini şi ale picioare), care s-au transformat în escare negre, uscate (fig. 18).

Fenomenele generale s-au agravat, leucocitoza a atins 45 000 elemente/mm³, anemia a crescut, bolnavul prezenta uremie, bacil Proteus în urocultură. Antibioterapia corespunză-

Fig. 18 — *Gangrenă cu Proteus mirabilis.*

toare indicaţiilor antibiogramei (Pembritin 4 g/zi, cloramfenicol 2 g/zi) corticoterapia şi perfuziile cu sînge total, au adus o remisiune. Starea generală s-a ameliorat, escarele cutanate s-au desprins în cea mai mare parte, lăsînd ulceraţii largi cu tendinţa la cicatrizare. La scurt timp a survenit o recădere şi bolnavul a sucombat în şoc endotoxic, cu insuficienţă renală.

Cazul de gangrenă infecţioasă descris este secundar unei septicemii cu Proteus, avînd ca punct de plecare o infecţie respiratorie. În general, septicemiile cu Proteus sînt mai rare decît cele determinate de alţi bacili gramnegativi, şi evoluează deosebit de grav. Germenul are o mare capacitate de a se adapta la antibiotice şi chimioterapice, astfel că tratamentul rămîne deseori ineficace Unele tulpini sînt sensibile la kanamicină, gentamicină, ampicilină, cefaloridină, acid nalidixic. Cloramfenicolul şi tetraciclina sînt active pe un număr mai redus de tulpini de Proteus.

Gangrene determinate de bacilul piocianic. Pseudomonas aeruginosa, bacil subţire, foarte mobil, gramnegativ, este răspîndit în natură, pe sol, în ape poluate, în aer, în tractul digestiv şi la nivelul tegumentului omului şi animalelor. În genere puţin patogen, poate determina, în asociere cu alţi germeni, infecţii secundare ale plăgilor, arsurilor, ulcerelor, intervenţia lui traducîndu-se prin formarea de puroi verde-albăstrui cu miros caracteristic dulceag.

Uneori, la bolnavii trataţi cu antibiotice active pe germeni gramnegativi, bacilul piocianic poate pricinui numeroase procese infecţioase: otite, metrite, infecţii puerperale sau *post-abortum*, infecţii biliare, urinare, septicemii deosebit de grave, iar la nivelul tegumentului determină o leziune tipică „ectima gangrenoasă".

Gangrenele primitive cu bacil piocianic pot lua o evoluţie deosebit de gravă la copii şi la persoane în vîrstă, cu hemoculturi pozitive şi determinări viscerale.

Creşterea relativă a numărului de infecţii cu bacil piocianic în prezent se explică prin folosirea largă a antibioticelor, avînd ca rezultat inhibarea altor germeni şi distrugerea echilibrului florei saprofite.

În urmă cu cîţiva ani am urmărit, împreună cu A. Conu şi Smaranda Iosif, un caz de gangrenă cutanată extensivă cu bacil piocianic la o femeie de 53 de ani. Bolnava prezenta o ulceraţie posttraumatică a gambei stîngi pe un placard de scleroză cicatriceală după arsură, ulceraţie care se suprainfectase cu stafilococ patogen şi apoi cu bacil piocianic. Leziunea evolua extensiv cu o zonă periferică de progresiune, cu fenomene inflamatorii puternice şi cu necroză.

Procesul de extensie a putut fi oprit, s-a obţinut eliminarea sfacelelor şi cicatrizarea ulceraţiei printr-un tratament energic local şi general cu colimicină (3 milioane U.I.) şi aplicaţii locale de polimixină sol. 1%.

Scanned with OKEN Scanner

Într-adevăr, aproximativ 90% din tulpinile de bacil piocianic sînt sensibile la colistină, polimixină și gentamicină; 50% din tulpini răspund la carbencilină și o proporție mult mai mică la tetraciclină, rifampicină, nitrofurantoin, Septrin, acid nalidixic.

Gangrenele determinate de germeni anaerobi (anaerobi telurici — grupul clostridiilor, streptococi și stafilococi anaerobi) — gangrenele gazoase — sînt infecții grave, secundare, cu evoluție rapidă, caracterizată prin aspectul extensiv al leziunilor locale, edem important cu crepitații și manifestări generale toxemice, hemoliză, colaps, insuficiență renală acută. În aceste cazuri, trebuie instituit cît mai precoce un tratament energic și complex: tratament antimicrobian și antitoxic (ser antigangrenos în doze mari — 100 ml), tratament chirurgical local (debridarea și drenarea plăgii, oxigenare), susținerea stării generale (hidratare, oxigenarea bolnavului, transfuzii, administrarea de tonice cardiace). Se va combate colapsul, anemia și insuficiența renală acută.

Împreună cu A. Conu, J. Diaconu și J. Bittner, am publicat în 1969 un caz de gangrenă cutanată cu *clostridium perfringens*. Bolnava, provenind din mediul rural, în vîrstă de 62 ani, prezenta de o lună de zile o ulcerație pe fața dorsală a piciorului drept, care a evoluat extensiv. La scurt timp, au apărut mai multe placarde buloase pe gambă și coapsă, care s-au necrozat. Ulcerațiile întinse rămase după eliminarea resturilor sfacelice, zemuinde, cu margini edematiate și degajînd un miros fetid, progresau extensiv în suprafață și profunzime pînă la planul osos (fig. 19).

S-a înregistrat o înrăutățire a stării generale (febră 38°, astenie, anorexie, anemie).

Examenul bacteriologic (frotiu din produsul patologic și însămînțare pe mediul VF cu acid tioglicolic) a pus în evidență un bacil perfringens moderat toxigen, asociat cu bacilul Proteus.

Avînd în vedere sensibilitatea clostridiilor, s-a administrat un tratament energic cu penicilină (10 000 000 U.I./zi), asociat cu ser antigangrenos monovalent (40 000 U.I.) și cloramfenicol pentru flora asociată; local s-au făcut spălături cu apă oxigenată și comprese cu soluții de neomicină și penicilină.

Ameliorarea clinică, ce s-a obținut după 2 săptămîni de tratament, nu a fost durabilă; fenomenele inflamatorii s-au reaprins, a survenit insuficiența renală acută. Amputația înaltă a membrului afectat nu a putut salva bolnava, care a sucombat într-o stare de intoxicație profundă.

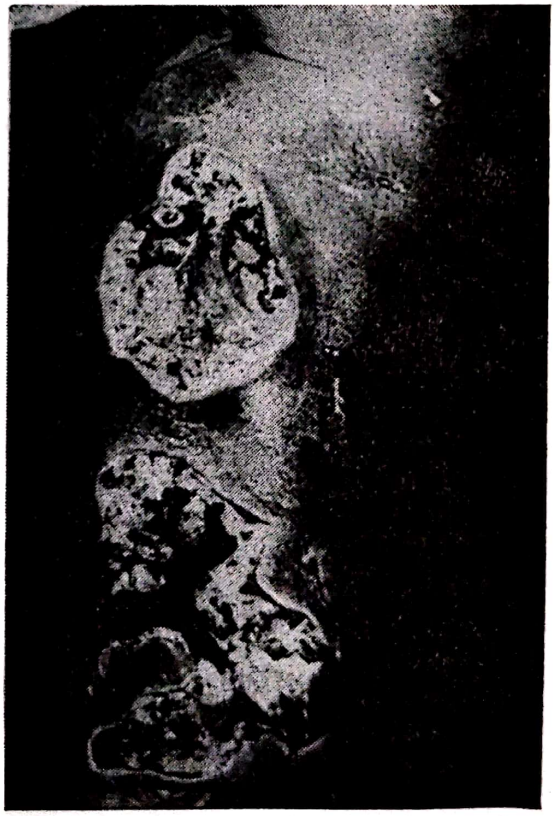


Fig. 19 — *Gangrenă cu Clostridium.*

Gangrenele cu bacil difteric. Bacilul difteric se poate grefa pe leziuni preexistente ale tegumentului, determinînd formarea de plăci gangrenoase care lasă ulcerații acoperite de pseudomembrane aderente.

La sugari s-au descris gangrene ale pleoapelor determinate de b. difteric, cu prognostic grav.

Gangrena cărbunoasă. Pustula malignă determinată de bacteridia cărbu-

Scanned with OKEN Scanner

noasă se manifestă printr-o escară gangrenoasă, uscată, deprimată, înconjurată de cîteva vezicule, întreaga leziune avînd baza indurată. Din ziua a 4-a—a 5-a de boală se adaugă fenomene generale importante.

Infecţia cărbunoasă cu toate manifestările ei, este de declaraţie şi izolare obligatorie în serviciul de boli infecţioase.

Antibioticul de elecţie în tratamentul cărbunelui este penicilina (1 600 000—3 200 000 U.I./24 ore şi în 6 injecţii). În unele cazuri cu bacterii mai rezistente la penicilină, se recurge la eritromicină, tetraciclină, tratament administrat timp de 6—12 zile.

Serul anticărbunos este de cele mai multe ori inutil şi expune la accidentele clasice ale seroterapiei.

Gangrenele determinate de rickettsii. Rickettsiile par să fie adesea agenţii determinanţi ai gangrenelor cutanate şi mucoase.

Necrozele cutanate rickettsiene se localizează adesea la extremităţi (degete, nas, lobulii urechilor, prepuţ, penis, vălul palatin), iau un aspect de arteriolită acută şi pot evolua ca recidive repetate.

Alteori, îmbracă forma unei gangrene superficiale insulare cu elemente multiple sau în plaje extensive, atingînd diametrul de 10—11 cm, cu localizare predominantă pe trunchi şi membrele inferioare.

Se mai întîlnesc necroze localizate în zone de tegument fragil, de exemplu: gangrenele pleoapelor, gangrenele fulgerătoare ale organelor genitale.

Gangrenele de origine rickettsiană se caracterizează prin debutul brusc — gangrenă constituită în cîteva zile sau chiar în cîteva ore — cu extindere rapidă în suprafaţă.

Diagnosticul se bazează pe argumente anamnestice (contactul direct sau indirect cu paraziţii vectori, artropode hematofage: păduche, purice, căpuşe, larve de acarieni, şi animalele rezervoare de virus, consumarea de produse lactate etc.). Serodiagnosticul, aspectul histopatologic şi proba terapeutică (tetraciclină, cloramfenicol) pot confirma diagnosticul de prezumţie.

Tratamentul cu tetraciclină sau cloramfenicol 2—3 g/24 ore, instituit precoce şi continuat timp de 4—8 zile, poate fi reluat după o pauză de o săptămînă. Mai multe cure de tratament asigură sterilizarea definitivă a bolnavilor.

Fuzospirochetoza Plaut-Vincent se manifestă ca o gangrenă rapid progresivă, localizată de preferinţă pe mucoasa amigdaliană, unilateral, alteori la nivelul mucoasei jugale sau gingivale, cu fenomene inflamatorii întinse, hipertermie şi alterarea stării generale. Angina şi stomatita fuzospirilară sînt favorizate de cariile dentare, de o amigdalită criptică cronică, erupţia molarului de 12 ani, şi survine în special la bolnavi anergici carenţaţi, copii hipotrofici.

Diagnosticul bacteriologic se poate stabili rapid prin frotiu, care evidenţiază o asociere de spirochete cu bacterii fuziforme.

Diagnosticul diferenţial se face cu anginele ulceroase din hemopatiile acute, cu amigdalita criptică, cu şancrul luetic.

Se recomandă tratament general cu antibiotice (peniciline, tetracicline) sau chimioterapice (Furadantin), iar local pensulaţii repetate cu soluţii apoase proaspete de penicilină sau coloranţi, gargarisme alcaline. Se asociază la acestea vitamina C şi vitamine din complexul B. Tratamentul stomatologic ulterior şi amigdalectomia sînt obligatorii.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul gangrenelor infecţioase. Precizarea formelor etiologice şi instituirea tratamentului în gangrenele infecţioase au un caracter de urgenţă.

Înainte de începerea tratamentului, se practică toate recoltările necesare pentru examenele bacteriologice (frotiuri, însămînţări pe medii lichide şi solide simple, pe medii cu lichide biologice şi medii selective pentru izolarea cocilor patogeni, a bacililor gramnegativi sau a anaerobilor; intubarea în aero- şi anaerobioză) şi serologice care pot stabili flora microbiană în cauză (titrul ASLO, reacţii serologice pentru rickettsii etc.).

Se instituie cît mai precoce un tratament cu antibiotice cu spectru larg în doze mari, care vor fi înlocuite apoi cu cele indicate de investigaţiile de laborator.

Se asociază un tratament de susţinere a stării generale, stabilit după examenul general complet al bolnavului, care va cuprinde de la caz la caz, tonice cardiace, diuretice, transfuzii, rehidratare etc.

Tratamentul local trebuie să asigure dezinfecţia şi oxigenarea leziunilor şi va consta în spălături sau pansamente umede cu soluţii antiseptice (soluţie Dakin, permanganat de potasiu 1/10 000, apă oxigenată 12 vol., rivanol 1—2‰ etc.), badijonări cu soluţii 0,5—1% slab alcoolizate de coloranţi anilinici (albastru metilen, eozină, violet de genţiană), aplicaţii de pomezi cu antibiotice care nu pot fi administrate pe cale generală (polimixină, neomicină).

Dacă aceste metode nu dau rezultate în scurt timp, se recurge la tratamentul chirurgical pentru debridarea plăgilor şi electrocoagularea ţesuturilor mortificate, în cazuri extreme amputarea segmentului afectat.

Numai după eliminarea plăgilor gangrenoase şi dezinfecţia ulceraţiilor, se pot utiliza medicamente cicatrizante. Grefele sînt indicate în distrugerile tisulare întinse.

Gangrene de origine metabolică

Gangrenele de origine metabolică pot îmbrăca, uneori, un caracter acut, grav, care cere instituirea cît mai precoce a unui tratament energic.

Gangrenele diabetice. În afară de ulcerul perforant plantar, consecutiv polinevritei diabetice, şi gangrenei prin arterită obliterantă, la bolnavii diabetici survin adesea gangrene infecţioase primitive şi secundare. Imbibiţia ţesuturilor cu glucoză favorizează infecţiile, care în aceste condiţii au tendinţa de a îmbrăca o formă gravă, gangrenoasă.

Gangrenele din disglobulinemii. Deficitele în imunoglobuline (hipo- şi agammaglobulinemiile) congenitale sau cîştigate, creează condiţii favorabile infecţiilor cutanate şi evoluţiei lor spre gangrenă.

Disimunoglobulinemiile, relativ mai frecvente, se pot asocia cu diferite manifestări cutanate (purpură, tromboze vasculare, infecţii cutanate), care evoluează uneori spre gangrenă.

Din această categorie fac parte macroglobulinemia esenţială Waldenström şi macroglobulinemiile secundare din infecţii cronice, bolile autoimune, reticuloze, neoplazii etc.

Anomaliile calitative sau cantitative ale globulinelor determină creşterea vîscozităţii serului şi imprimă un aspect caracteristic electroforezei şi imun-

Scanned with OKEN Scanner

electroforezei. Ele pot fi identificate cu precizie și evaluate cantitativ cu ajutorul serurilor imune monospecifice; natura lor mono- sau policlonală se stabilește prin cercetarea conținutului lor în lanțuri polipeptidice ușoare, lambda și kappa.

Unele din aceste macroglobuline se comportă ca crioglobuline.

Escarele prin crioglobulinemie se formează de obicei la nivelul extremităților și al zonelor de tegument descoperite (membre inferioare, degete, urechi, nas) sub acțiunea frigului. Pot apărea d'emblée sau sînt secundare altor leziuni cutanate întîlnite în crioglobulinemii, precum acromieloza *a frigore*, eritrocianoza, acroasfixia de tip Raynaud, erupții purpurice, buloase cu conținut serohemoragic etc. Gangrenele prin crioglobuline pot îmbrăca forma de escară uscată sau de ulcerații sfacelice foarte dureroase.

Crioglobulinemiile, rareori esențiale, sînt de cele mai multe ori secundare altor afecțiuni (lupus eritematos diseminat, poliartrită cronică evolutivă, periarterită nodoasă, ciroze, endocardite infecțioase, septicemii, hemopatii maligne, mielom multiplu). Aceste globuline termolabile pot determina manifestări patologice variate: hemoragii, sindroame multinevritice, tulburări auditive, cardiorenale, erupțiile cutanate amintite etc.

Gangrenele de origine vasculosanguină

Gangrenele de origine vasculosanguină se datorează unor obstrucții arteriale prin embolie sau tromboză, printr-un proces inflamator la nivelul peretelui arterial sau prin spasm vasomotor; de cele mai multe ori, mecanismul care stă la originea unei gangrene este complex, intricîndu-se factori diverși.

Aspectele clinice, varietățile etiologice și tratamentul acestor gangrene sînt discutate în alt capitol.

Bibliografie

BĂDĂNOIU A., NICOLAU ȘT. GH. — Elemente de dermatologie fiziopatologică, Ed. medicală, București.

BAZEX A., SALVADOR R., DUPRÉ A. — Gangrenes cutanses, Encyclopedie medico-chirurgicale.

BROWN T. M. — În: Current Therapy (sub red. Conn H. F.), W. B. Saunders, Philadel phia, 1966.

CONU A., COLȚOIU AL., SMARANDA IOSIF — *Derm.-Vener. (Buc.)*, 1967, 2.

CONU A., COLȚOIU AL., DIACONU J., BITNER J. — *Derm.-Vener. (Buc.)*, 1969, 3.

CONU A., NICOLESCU FL. — *Ann. Derm. Syph. (Paris)*, 1969, 95, 5—6.

DEGOS R. — Dermatologie, Flammarion, Paris, 1967.

DUMITRIU R., ROXIN T. — Tratamentul bolilor de piele, Ed. medicală, București, 1970.

KAUFFMANN F. — The Bacteriology of Enterobacteriaceae, Munkgaard-Kopenhagen, 1966, p. 5 359.

LOOD K. W. — *Proc. roy. Soc. Med.*, 1958, 51, 11.

LONGHIN SC. — Dermatozele copilului, Ed. medicală, București, 1960.

LAUGIER P. — *Ann. Derm. Syph. (Paris)*, 1970, 97, 5—6.

Scanned with OKEN Scanner

MARGOT und KIENITZ — Praxis der Antibiotikotherapie im Kindesalter, Georg Thieme, Stuttgart, 1966, p. 158.
MERKLEN F. P., MIKOL şi RENOUX M. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1962, noiembrie.
MARIS L. — Practical Pediatrie, *Dermatology*, 1961.
MONTES L. F., PIHILLO R. F., HANT D., NARKATES A. J., DILLON H. C. — *Arch. Derm. Syph. (Chic.)*, 1971, 103, 6.
PARKER M. T., WILLIAMS R. E. D. — *Acta pediat. (Stockh.)*, 50/101.
ROLLIER R. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1959, 3.
RUITER M. — *Dermatologica (Basel)*, 1959, suppl. 1.
RUSESCU A. — Pediatrie, vol. II, Ed. medicală, Bucureşti, 1965.
VOICULESCU M. — *Viaţa med.*, 1959, 1.
ULKOVA — *Vestn. Vener. Derm.*, 1971, 45, 9.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Urgenţe alergologice

Şocul anafilactic

Date generale

Una din marile şi dramaticele urgenţe alergologice care pune adesea în primejdie viaţa pacientului şi care impune, prin severitatea sa, un tratament imediat şi de cea mai mare răspundere, este reprezentată de şocul anafilactic. Anafilaxia este o reacţie imunoalergică antigen-anticorp, care duce la eliberarea de mediatori biochimici cu o puternică acţiune farmacologică, răspunzători de simptomatologia în cauză.

Aceste simptome, uneori mai atenuate, alteori foarte grave, apar imediat sau la foarte scurt timp după administrarea antigenului şi pot evolua către o manifestare ce poate ajunge chiar la un deznodămînt fatal.

Şocul anafilactic sau reacţia anafilactică sistemică, cum este mai precis definit, apare la om după o multitudine de substanţe străine (heteroproteine, polizaharide, medicamente, chimicale), la care pacientul a fost în prealabil expus şi sensibilizat, manifestarea clinică fiind relevată de un nou contact declanşant cu antigenul în cauză.

Numeroasele studii efectuate pe animalele de experienţă (cobai, cîine, iepure, maimuţe etc.) privind apariţia şi desfăşurarea acestui fenomen, au permis să ne facem o imagine mai apropiată asupra naturii probabile şi a mecanismelor imunologice ce determină aceste reacţii la om. Simptomele, indiferent de antigenul utilizat, sînt întotdeauna specifice speciei, şocul anafilactic al cobaiului fiind mai apropiat ca manifestare de cel al omului. În ce priveşte cauzele şi modalitatea inducerii stării anafilactice, experienţele lui Richet şi Portier şi ale altora după aceea, au evidenţiat că o substanţă străină, care în mod obişnuit este lipsită de nocivitate la prima injecţie, poate declanşa o manifestare gravă anafilactică, cînd este reinjectată. Pentru apariţia acestui fenomen,

al animalul de experienţă este necesar un interval de 14—21 de zile între cele două injecţii.

Administrarea i.v. sau intracardiacă a antigenului este mult mai eficace în declanşarea şocului anafilactic, dat fiind faptul că asigură rapid o concentraţie mare de antigen în circulaţie, animalul de experienţă putînd muri în 3 minute.

La om, o serie de factori par să fie asociaţi cu o incidenţă crescută a anafilaxiei:

— natura antigenului, unele dintre acestea sînt mai adesea cauza unei reacţii anafilactice. Astfel, din varietatea de agenţi, cei mai frecvent incriminaţi sînt unele medicamente;

— terenul atopic, evidenţiat prin antecedente individuale sau familiare de acest tip, se asociază adesea în anafilaxia la penicilină sau la alte medicamente. La atopici, sînt suficiente chiar cantităţi infime de alergen pentru a provoca reacţii grave;

— anafilaxia apare mult mai frecvent şi reacţiile sînt mult mai grave după administrarea parenterală a medicamentelor decît de exemplu după administrarea orală, întrucît în modul amintit se asigură rapid o mare concentraţie de antigen în circulaţie.

Şi severitatea reacţiei, nu numai incidenţa crescută, este corelată cu constituţia pacientului, natura şi doza antigenului, poarta de intrare a acestuia, care-i asigură o absorbţie rapidă şi concentraţie ridicată.

Frecvenţa. În ce priveşte frecvenţa reacţiilor anafilactice sistemice, de cele mai multe ori induse de medicamente, este unanim admis că datele statistice existente sînt cu mult inferioare faţă de realitate, atît în ceea ce priveşte reacţiile severe cu supravieţuire, cît mai ales cele letale.

Trebuie arătat că în ultimii 50 de ani, frecvenţa şocului anafilactic a cunoscut o creştere permanentă.

În 1924, Lamson a totalizat din literatura medicală pe o perioadă de 30 de ani in urmă un număr de 41 de cazuri letale, aproape exclusiv produse de infecţii cu seruri heterologe, iar Waugham şi Pipes, în 1936, au colecţionat din literatura universală de specialitate 69 de cazuri de reacţii anafilactice severe sau fatale pe etapa 1924—1936, remarcînd o scădere cu 50% a etiologiei prin seruri heterologe.

După 1940 şi pînă astăzi, marile progrese în domeniul terapeuticii medicale, concretizate prin apariţia penicilinei şi a celorlalte antibiotice, prin sintetizarea şi utilizarea în practica terapeutică a unui mare număr din cele mai diversificate droguri, larga lor accesibilitate, au avut drept consecinţă creşterea progresivă a reacţiilor adverse la medicamente.

În 1945 s-a înregistrat în S.U.A. primul şoc anafilactic sever la penicilină, iar în 1946 primul colaps acut mortal la acelaşi antibiotic.

După aproape trei decenii, problema reacţiilor adverse la medicamente, dintre care şocul anafilactic este cea mai severă, reprezintă una dintre acţiunile prioritare ale forurilor medicale internaţionale (O.M.S.) şi naţionale.

Informaţii statistice precise asupra reacţiilor anafilactice nu sînt deţinute de nici o ţară, fapt ce face destul de dificilă o apreciere reală a reacţiilor anafilactice.

Scanned with OKEN Scanner

În țara noastră, Ministerul Sănătății a organizat un larg plan de măsuri de farmacovigilență, coordonat de o comisie care se ocupă, printre altele, de realizarea unei evidențe cît mai precise a reacțiilor adverse la medicamentele administrate pe teritoriul României.

Desigur că obținerea unor informații reale, complete și sistematice asupra acestor manifestări va constitui un stimul temeinic pentru luarea unor măsuri mai eficiente de prevenire și combatere a reacțiilor anafilactice.

În ce privește frecvența reacțiilor anafilactice la noi în țară, pînă la alcătuirea unei statistici oficiale, socotim util să amintim unele repere provenite din cazuistica Policlinicii de alergologie din București pe perioada ultimilor 15 ani, așa cum sînt semnalate de E. Seropian.

În acest interval, la unitatea mai sus amintită, s-au prezentat peste 2 000 de bolnavi cu alergii medicamentoase, observîndu-se o creștere progresivă a acestui tip de sensibilizări.

În evidența acestui serviciu au figurat 121 de persoane cu reacții anafilactice sistemice la medicamente, dintre care 103 femei (85%) și 18 bărbați (15%). Frecvența maximă a șocului anafilactic medicamentos s-a înregistrat între 41 și 50 de ani. La copil și adolescent, frecvența a fost de 8%, iar la bătrîni peste 60 de ani apare foarte rar (2%)

Antecedente alergice au prezentat numai 64 din cei 121 de pacienți care au făcut reacții sistemice.

În 72% din cazurile de șoc anafilactic studiate de E. Seropian, respectiv la 87 din 121 pacienți, reacția anafilactică a reprezentat prima reacție medicamentoasă; la restul de 28% (34 persoane) șocul anafilactic a fost precedat de o iminență de șoc (17 persoane, respectiv 14% din totalul pacienților), iar celelalte 17 persoane au prezentat manifestări alergice mai puțin severe; urticarie, edem Quincke, astm etc.

Un sortiment numeros și variat a constituit cauzele reacțiilor anafilactice, frecvența maximă deținînd-o penicilina, urmată imediat de streptomicină, medicamente ce la noi, singure sau în asocieri, au o frecvență dominantă în etiologia reacțiilor anafilactice. Din restul medicamentelor, o incidență mai mare au prezentat: vitaminele, grupul aspirină, piramidon și Algocalmin, apoi anestezicele locale etc.

Manifestări clinice

Este cunoscut faptul că manifestările clinice pe care le îmbracă anafilaxia, variază în funcție de specie. Înainte de a face o descriere largă a simptomatologiei reacției sistemice umane, socotim că o succintă trecere în revistă a manifestărilor reacției anafilactice experimentale la diverse specii de mamifere utilizate în acest scop în laborator poate contribui la o mai bună înțelegere a reacției anafilactice umane.

Șocul anafilactic experimental din punct de vedere clinic. Așa cum am arătat, șocul anafilactic la aceeași specie este asemănător, indiferent de antigenul injectat. Intervalul între injecția sensibilizatoare și cea de declanșare a manifestărilor anafilactice variază cu natura și doza alergenului. Cobaiul este animalul preferat în studiile experimentale de anafilaxie, fiind foarte sus-

Scanned with OKEN Scanner

ceptibil la acest gen de reacţie şi uşor de mînuit în laborator. Cînd doza de antigen necesară pentru declanşarea şocului anafilactic este injectată intravenos, cobaiul manifestă imediat o stare de oboseală, nelinişte, tuse, strănut, mîncărime, animalul frecîndu-şi nasul şi labele anterioare; se mai constată dispnee şi semne ale existenţei unui spasm pe căile respiratorii, care induc o manifestare de tipul unei crize astmatice. Pot apărea convulsii şi relaxarea sfincterelor etc. Animalul poate muri printr-o asfixie totală în 3—5 minute. La cobai, organul de şoc pe care s-au fixat anticorpii sensibilizanţi sînt tuburile căilor respiratorii, moartea producîndu-se prin bronhospasm. După şocul fatal, la necropsie se constată o marcată tumefiere a plămînilor; bronhiile sînt contractate. Sîngele este necoagulabil prin eliberarea de heparină, cu leucopenie, scăderea titrului complementului seric, fapt ce sugerează existenţa unei reacţii antigen-anticorp.

Dacă animalul este mai puţin sensibil, ori dacă antigenul este injectat subcutanat sau intramuscular, astfel încît absorbţia lui să fie mai mică, aceleaşi simptome apar mai gradat sau în formă mai slabă iar, revenirea la normal poate interveni după 30 de minute.

Deşi severitatea şocului anafilactic poate varia la diferiţi indivizi, toţi cobaii răspund prin această reacţie imună la condiţiile artificiale ce i se impun.

La alte specii de animale, simptomatologia şocului anafilactic variază larg. În general, cele mai multe specii sînt mai puţin susceptibile decît cobaiul la reacţia anafilactică.

La cîini, producerea sensibilizării cere, de obicei, două sau trei injecţii de antigen, în doză de 10—20 ml ser heterolog. După o incubaţie de 2—3 săptămîni, şocul poate fi provocat prin injecţii intravenoase cu doze similare sau mai mari din acelaşi ser.

Simptomele care apar sînt: vomismente, diaree, stare de slăbiciune, scăderea tensiunii arteriale, putînd a se ajunge pînă la moarte în 2 ore. La autopsie, s-a observat congestia intensă a ficatului şi a circulaţiei portale.

Ficatul este locul principal al reacţiei anafilactice la cîine, moartea survenind prin blocarea evacuării sîngelui din ficat, care se acumulează pînă la 60% la acest nivel. Aceste tulburări circulatorii rezultă dintr-un spasm al musculaturii venelor hepatice, care sînt neobişnuit de dezvoltate la cîine. Sîngele îşi pierde şi la cîine puterea de coagulabilitate din cauza eliberării heparinei din ficat.

La iepure, sensibilizarea este mai greu de produs şi, de obicei, necesită 3—8 injecţii pregătitoare. Producerea şocului necesită o cantitate relativ mare de antigen, care trebuie injectată i.v. Simptomele constau în: slăbiciune, convulsii şi încetarea respiraţiei, în timp ce inima continuă să bată. Tensiunea sistemică a sîngelui scade gradat, în timp ce presiunea sîngelui pulmonar urcă vertiginos, datorită obstrucţiei circulaţiei pulmonare, produsă în parte de spasmele vaselor pulmonare. Moartea poate surveni prin insuficienţă cardiacă acută dreaptă consecutivă spasmului arterelor pulmonare. Vasele pulmonare mici prezintă acumulări masive de material amorf şi trombi. Dixon, folosind antigeni radioactivi, iar Germuth şi colab., prin tehnica cu antigeni fluorescenţi, au arătat că trombii din vasele pulmonare sînt precipitate specifice, antigeni-anticorpi,

Scanned with OKEN Scanner

fapt care confirmă că emboliile vaselor pulmonare constituie factorul major al marilor perturbări circulatorii din şocul anafilactic la iepuri. Într-adevăr, organul de şoc la iepure îl constituie peretele muscular al arterei pulmonare. Acest animal, aflat în şoc anafilactic, moare prin atacul părţii drepte a cordului. Trombi similari cu cei amintiţi la iepuri, au fost observaţi în plămînii cobaiului sau ai omului, expuşi şocului anafilactic.

Manifestările şocului anafilactic la sobolani şi şoareci sînt mai puţin spectaculoase şi constau în principal în edeme ale porţiunilor periferice ale corpului. La ambele specii s-a constatat că fenomenele anafilactice sînt mediate în cea mai mare măsură prin serotonină, histamina avînd un rol neglijabil. Concentraţia ridicată a serotoninei în ţesuturi, ca şi efectele deosebit de importante ale acesteia asupra spasmului muşchilor netezi şi a permeabilităţii vasculare sînt demonstrative. Pe de altă parte, manifestările anafilactice la şoareci şi şobolani sînt inhibate de antiserotoninice (rezerpină, clorpromazină) şi nu de antihistaminice.

La cal, principala manifestare a şocului anafilactic este urticaria extensivă, confluentă, iar la maimuţă, efectul de bază al reacţiei anafilactice constă în reducerea numărului plachetelor în sîngele circulant şi, ca o consecinţă, purpura trombocitopenică.

Scurtă paralelă între şocul anafilactic la animalele de laborator şi la om. Deosebiri şi trăsături comune. Manifestările şocului anafilactic la variatele ordine de mamifere nu au nimic comun cu clasificarea zoologică. Aceste reacţii, la cele patru tipuri de rozătoare studiate, cobai, iepure, şobolan şi şoarece, diferă mult între ele. Reacţia anafilactică observată la om se aseamănă mai mult cu cea de la cobai.

La om, nu există un organ strict şi special şocabil, leziunea principală fiind edemul ce afectează ţesuturi variate pielea, mucoasele şi, într-o anumită măsură, spasmul bronşic. Examinările *post-mortem* ale unor bolnavi care au sucombat rapid prin şoc anafilactic arată modificări patologice reduse. În unele din cazurile de şoc anafilactic letal, lent progresiv, s-a constatat la necropsie edem laringian şi spasm al musculaturii bronşice, cu constricţia lumenului bronhiilor, dar niciodată de intensitatea şi gravitatea leziunilor întîlnite la acest nivel la cobai.

Multe fenomene care au fost menţionate ca proeminente în şocul anafilactic la alte specii, nu s-au observat în anafilaxia umană. Dintre acestea amintim: embolizarea circulaţiei pulmonare de către mase de precipitate antigen-anticorp, observată la iepure, obstruarea circulaţiei portale constatată la cîine. Simptomele gastrointestinale nu sînt semnificative la om şi, la autopsie, congestia ficatului nu este în general de proporţia celei întîlnite la cîine. Nu există o evidenţă a eliberării de heparină cu reducerea coagulării sîngelui la om, ca în şocul anafilactic la cele mai multe specii animale. De asemenea, purpura trombocitopenică, predominantă la maimuţe, nu este notabilă la om. Trebuie spus că indiferent de antigenul administrat, organele de şoc şi caracteristicile reacţiilor anafilactice sînt aceleaşi pentru aceeaşi specie şi variază la specii diferite. Sînt comune însă reacţiei anafilactice a tuturor speciilor de mamifere următoarele alterări şi caracteristici morbide:

1) Scăderea presiunii arteriale prin dilatarea şi colapsul periferic, ca un efect al liberării histaminei.

Scanned with OKEN Scanner

2) Hipocoagulabilitatea sau absenţa coagulării sîngelui la cele mai multe specii în timpul şocului, probabil datorită heparinei eliberate în cursul acestei reacţii.

3) Reducerea complementului, care probabil este îndepărtat din circulaţie ca rezultat al participării la unirea antigenului cu anticorpul.

4) Leucopenia, probabil prin pătrunderea multor granulocite în endoteliul vaselor sanguine.

5) Edemul, ca rezultat al degradării vaselor sanguine, mai ales al endoteliului lor.

6) Trombocitopenie, de origine inexplicabilă.

7) Contracţiile musculaturii netede răspunzătoare de bronhospasm etc. Sburlirea părului la animale.

În concluzie, organele interesate variază de la specie la specie. Factorii care determină organul de şoc la animale sînt numeroşi: localizarea muşchiului neted atins, variaţii ale sistemului imunocompetent, distribuţia mediatorilor chimici, susceptibilitatea fibrelor netede şi a peretelui vascular la mediatorii biochimici, ca şi rapiditatea degradării lor etc. La om, simptomele principale sînt tulburările respiratorii: bronhospasmul şi edemul laringian şi, mai ales, colapsul circulator extensiv, fenomene care au la bază, ca atare, afectarea plămînilor şi a sistemului vascular.

Manifestările clinice pe care le îmbracă reacţia anafilactică variază, aşa cum am văzut, în funcţie de specia animală şi de calea de administrare a antigenului. Organul sau sistemul de organe interesat la animalul de experienţă sau la om, adesea specifice pentru o anumită specie, determină şi evoluţia clinică a bolii. Este cunoscut faptul că reacţia antigen-anticorp catalizează liberarea mediatorilor biochimici în cursul acestei reacţii şi al altor manifestări alergice. Dintre mediatorii biochimici, în şocul anafilactic la om intervin pe plan patogenic în mod cert histamina şi SRSA. Acestea induc următoarele două modificări principale: a) atingerea constantă a vaselor, în primul rînd a capilarelor şi venulelor, care devin foarte permeabile şi b) spasmul musculaturii netede, care exprimă reacţiile la distanţă faţă de unii mediatori eliberaţi de celulele lezate şi, în mod particular, de mastocite şi trombocite.

Deşi şocul anafilactic al omului are anumite trăsături caracteristice speciei umane, care-l deosebeşte de reacţia anafilactică a diverselor animale de experienţă, trebuie spus că această reacţie variază totuşi şi la om, în anumite limite, de la individ la individ ca aspect clinic şi intensitate, de la forme blînde pînă la reacţii grave şi chiar fatale, în funcţie de calea de administrare şi de natura antigenului.

În mod obişnuit, la om pot fi interesate 4 sisteme şi organe: pielea (urticarie, edem Quincke, eritem); aparatul cardiovascular (cu precădere reacţie extinsă a circulaţiei periferice); tractul respirator (edem glotic, bronhospasm) şi tractul gastrointestinal.

Aspecte clinice ale şocului anafilactic la om. Şocul anafilactic debutează la om cel mai adesea la cîteva minute, uneori, în formele grave, chiar după cîteva secunde de la administrarea alergenului. Pot exista, destul de rar însă, şi debuturi întîrziate, după una sau mai multe ore de la contactul cu alergenul în chestiune. Astfel, în literatură sînt relatate cazuri cu debut după o

Scanned with OKEN Scanner

perioadă de 12 ore de la contactul cu medicamentul alergizant, de exemplu şoc mortal declanşat la 12 ore după introducerea intraarticulară a iodului. În afara marii rapidităţi a instalării sale, o altă caracteristică a şocului anafilactic, foarte gravă, o constituie brutalitatea instalării simptomelor, cu un tablou clinic polimorf şi zgomotos, cu apariţia rapidă a colapsului vascular şi a hipotensiunii arteriale, însoţite de pierderea cunoştinţei.

În formele atenuate, se întîlneşte o simptomatologie redusă şi fugace, cu eritem al feţei, urticarie, tahicardie, tendinţă moderată la hipotensiune arterială, uşoară criză de astm etc.

Între aceste două extreme pot apărea reacţii anafilactice grave diferite ca intensitate, forme complete sau incomplete ca simptomatologie, care pot îmbrăca aspecte clinice variate, în funcţie de organele sau sistemele atinse (cardiovascular, respirator, digestiv, cutanat, nervos etc.)

Nu rareori reacţiile anafilactice sînt precedate de unele manifestări mai discrete, *prodromale*, aşa-zise simptome de alarmă, care pot atrage atenţia medicului avertizat, determinîndu-l să intervină cu promptitudine în vederea prevenirii sau atenuării şocului. Printre acestea citäm: senzaţia subită de căldură cefalică, eritem al feţei şi porţiunii superioare a trunchiului, stare de rău şi anxietate, dificultate în respiraţie cu senzaţie de constricţie toracică, prurit al palmelor, plantelor şi organelor genitale, urticarie generalizată.

Dacă evoluţia spre instalarea fazei avansate a şocului n-a fost jugulată, simptomele de alarmă amintite se amplifică rapid. Se asociază astfel la foarte scurt timp angioedem cu edem laringian, răguşală, dispnee, stridor, colaps vascular şi hipotensiune, trăsătură constantă a şocului anafilactic.

La nivelul aparatului respirator, bronhospasmul determină o tuse paroxistică, tiraj, senzaţia de constricţie în gît, jenă respiratorie gravă, ortopnee cu respiraţie rapidă, superficială. Dacă bronhospasmul este sever, se poate ca auscultarea să nu permită înregistrarea vreunui zgomot de respiraţie.

Printre simptomele digestive citäm: vomă, crampe abdominale, asemănătoare uneori cu durerile menstruale sau cu cele de travaliu, diaree, care uneori poate fi sanguinolentă. Bolnavul mai prezintă senzaţie urgentă de defecaţie sau de urinare, urmată de incontinenţa urinii şi materiilor fecale.

Gravitatea reacţiei anafilactice este strîns legată de colapsul vascular, care apare fie secundar tulburărilor respiratorii digestive şi cutanate, fie ca un fenomen primitiv.

În condiţiile instalării colapsului vascular, evoluţia şocului anafilactic depinde de intensitatea vasodilataţiei generalizate, care declanşează o cădere a tensiunii arteriale. Aceasta este agravată de fuga extravasculară a lichidului plasmatic, consecutivă creşterii permeabilităţii vaselor. Debitul cardiac diminuează, masa sanguină se reduce şi, de aici, agravarea progresivă a colapsului cardiovascular, cu scăderea importantă a tensiunii arteriale. Pulsul devine foarte rapid, slab, filiform, neregulat. Modificările cardiovasculare pot simula o afecţiune primitivă cardiacă. La adult, aritmiile cardiace se pot suprapune unui edem acut al căilor respiratorii superioare. Într-adevăr, într-o reacţie anafilactică poate apărea o aritmie serioasă sau un infarct miocardic. Modificările ECG constă în turtirea şi inversiunea undei *T*, segmentul *S-T* fiind ridicat sau deprimat, aritmie cu ritm nodal sau fibrilaţie atrială.

Scanned with OKEN Scanner

În unele studii recente, s-a stabilit că unele din aceste modificări sînt primitive şi apar la persoane fără boli de inimă preexistente şi nu sînt nici datorite tratamentului administrat pentru anafilaxie. P. Hanashiro şi colab. arată că la două paciente cu şoc anafilactic studiate de ei, au întîlnit modificări acute de unde *S-T* şi *T* cu semnificaţia unor tulburări miocardice. Ambele paciente nu aveau în antecedente o boală de inimă de tip ischemic; cele mai severe modificări cardiace de tip difuz au fost observate la pacienta mai tînără. S-au raportat, de asemenea, miocardite severe şi endocardite difuze valvulare şi umorale în cazuri de anafilaxie fatală după injecţii cu seruri heterologe. Reducerea debitului cardiac şi căderea circulaţiei în şocul anafilactic pot fi în parte datorite şi incompetenţei miocardice direct legată de anafilaxie. În ultimă instanţă, în şocul anafilactic se poate instala şi o insuficienţă respiratorie, cu cianoză, hipotensiune importantă, comă şi moarte. Hipotensiunea, pierderea cunoştinţei, lipotimia şi sincopa se pot produce şi fără tulburări respiratorii. Trebuie arătat că la 1—2 minute după prăbuşirea tensiunii arteriale, apare cianoza şi se instalează coma, decesul putînd surveni în 15 minute.

Din punct de vedere neuropsihic, bolnavul trece iniţial printr-o stare de nelinişte şi anxietate, prezintă apoi o stare de obnubilare, fără pierderea cunoştinţei, cu dispariţia sensibilităţii, diminuarea reflexelor şi, într-un timp foarte scurt, el poate intra în comă, devenind inconştient, inert, fără puls şi tensiune arterială înregistrabilă.

Coma ce apare în unele forme severe de reacţii anafilactice este în principal de natură funcţională, anoxică, prin deficit acut de aport de O_2 la creier, de origine cardiovasculară, respiratorie sau mixtă. Coma se poate instala foarte rapid, uneori înainte ca simptomele patognomonice iniţiale (prurit, eritem, urticarie) să aibă timpul să se manifeste.

Cu totul excepţional, coma este datorită edemului cerebral-meningeal. În acest caz, este mai durabilă, persistă chiar după ce tensiunea arterială ajunge la valori normale şi cedează numai după administrarea de soluţii hipertonice. În unele cazuri, coma este reversibilă, dispare odată cu reluarea oxigenării creierului şi a restabilirii unor schimburi normale de lichide transendotelial.

Simptomatologia şocului anafilactic la om depinde de constituţia bolnavului, de natura alergenului şi de poarta de intrare a acestuia.

Astfel, în funcţie de constituţia bolnavului, manifestările morbide ale şocului anafilactic pot prezenta o dominantă la nivelul unui organ sau sistem de organe. Predominanţa manifestărilor anafilactice pe un anumit sistem particular poate duce la reacţii anafilactice, care în principal sînt de tip cardiovascular sau respirator.

Accidentele predominant cardiovasculare se pot manifesta progresiv prin:

— gust metalic în gură, prurit şi eritem facial, tahicardie, uşoară scădere a tensiunii arteriale şi vindecare într-o oră;

— aceleaşi manifestări prodromale, cu prurit şi eritem generalizat, cu tahicardie şi scăderea importantă şi durabilă a tensiunii arteriale, cu tendinţa la lipotimie şi sincopă şi apariţia unei erupţii urticariene odată cu revenirea tensiunii arteriale;

— simptome prodromale similare celor de mai sus, urmate de prăbuşirea tensiunii arteriale la zero. În aceste condiţii în 1—2 minute apare cianoza

Scanned with OKEN Scanner

și se instalează coma și dacă nu se intervine prompt și eficient, decesul poate surveni în 15—20 de minute.

Dacă evoluția nu este fatală, apariția unui eritem și erupției urticariene, odată cu recuperarea tensiunii, este urmată de recuperarea funcțiilor cerebrale. Dacă fenomenele se remit, bolnavul se desensibilizează temporar.

Accidente predominant respiratorii prezintă bolnavii astmatici sau cei cu o reactivitate particulară la agenți bronhoconstrictori. În reacțiile alergice generale, astmaticii confirmați și persoanele cu rinită alergică reacționează foarte des printr-o criză de astm. Uneori, în special la atopici, sînt suficiente chiar cantități infime de alergen pentru a provoca o reacție gravă. Aceste accidente se caracterizează prin criză bronhospastică de diferite grade, cu jenă în ventilație etc., ce se pot complica cu fenomene cardiovasculare concomitente. Această asociere este foarte gravă și duce adesea la exitus. În afara acestor două principale tipuri de reacție anafilactică, se mai pot întîlni:

— un tip cutanat, în care reacția anafilactică sistemică este asociată cu o erupție urticariană întinsă și manifestări angioneurotice grave;

— un tip digestiv, cu vărsături și diaree, la care se asociază starea de colaps vascular, care imprimă de altfel și gravitatea reacției. Mai recent, Wolfrom (1967) a descris și o varietate hemoragică, severă, a formei digestive.

Uneori se pot întîlni și forme clinice în care predomină manifestările neuropsihice (cefalee, comă, edem cerebral, delir, psihoză) și mult mai rar, la femei s-a descris și o formă de reacție anafilactică asociată cu dureri de tip dismenoreic în regiunea anexială și spasme pronunțate pe tractul genital. În numeroase situații, diferitele simptome sînt strîns intricate, determinînd forme clinice mixte, adesea cu predominanța unui grup de manifestări dependente de un aparat sau sistem. Găsim că mai plauzibilă și rațională este folosirea termenului de țesut de șoc în locul celui de organ de șoc.

Într-adevăr, în cursul acestei reacții alergice sistemice, țesutul de șoc, suportul de bază al reacției Ag-Ac este reprezentat de musculatura netedă a vaselor sanguine, de cea de la nivelul altor organe (bronhii, tub digestiv etc.) fapt ce explică și diversitatea simptomelor sindromului în chestiune.

Pe plan fiziopatologic, în cursul șocului anafilactic apar mai întîi fenomenele vasomotorii, apoi leziuni ale peretelui vascular, cu scăderea bruscă a rezistenței periferice ce antrenează grave perturbări hemodinamice, cu scăderea plasmei, hemoconcentrație și bruscă prăbușire tensională, semnul esențial și comun al tuturor acestor reacții alergice sistemice fiind de altfel colapsul vascular. Celelalte simptome ale reacției în cauză sînt consecutive spasmului musculaturii bronșice, hiperperistaltismului mușchilor tunicilor digestive etc.

În ce privește evoluția șocului anafilactic, aceasta este în genere foarte scurtă, putînd merge foarte rapid spre exitus. Foarte adesea, însă, după depășirea momentului critic, această reacție sfîrșește prin regresie foarte accelerată și restabilire completă în strînsă corelație cu promptitudinea și eficacitatea terapiei de urgență, salvatoare în cele mai multe situații. Sînt și cazuri de reacții anafilactice foarte grave, care trebuie tratate intensiv, sub directa supraveghere a unui serviciu de reanimare, timp de mai multe zile, pentru jugularea stării de șoc, pentru punerea bolnavului în afara oricărui pericol.

Scanned with OKEN Scanner

În ce privește cauza care favorizează apariția la unii indivizi a acestui gen de manifestări grave, unii autori relevă rolul dispoziției atopice, al coexistenței altor manifestări alergice, în timp ce alți cercetători arată că aceasta rămîne încă necunoscută.

Referindu-ne acum la ceea ce se denumește „perioada de reacție" sau mai bine zis, durata intervalului de timp de la administrarea antigenului pînă la apariția simptomelor, trebuie arătat că aceasta joacă un rol important în depistarea precoce a reacției anafilactice și în instituirea unei terapii imediate și eficiente.

În general se poate spune că, cu cît fenomenele sînt mai precoce după administrarea antigenului, cu atît mai severe sînt simptomele. Reacții severe pot apărea chiar la cîteva secunde de la injectarea antigenului sau de la înțepătura de insecte. În cazurile de șoc anafilactic la înțepături de insecte sau injectarea de medicamente micromoleculare, timpul de reacție este cel mai adesea de 15′—20′, uneori 1′—2′ sau, așa cum am arătat, chiar cîteva secunde. Pentru aceasta, arată R. Hoigné, în ce privește pacienții pasibili să facă reacții anafilactice la înțepături de insecte, dat fiind rapiditatea apariției lor, ca și faptul că reacțiile repetate la aceeași persoană evoluează aproape totdeauna cu simptome asemănătoare, este recomandat ca ei să poarte asupra lor trusa și medicamentele necesare unui tratament imediat și eficient, cît mai adecvat, în funcție de rezultatele anterioare. În 90% din cazurile de șoc anafilactic la ser heterogen sau la preparate polenice depôt, antigene complete, perioada de incubație a reprezentat mai puțin de o oră, iar în 10% din cazurile de acest tip a durat una pînă la mai multe ore.

Legat de clinica șocului anafilactic, socotim util a discuta aici doi factori care influențează evoluția și prognosticul acestor grave reacții. Vom arăta mai întîi corelația existentă între intensitatea acestor manifestări și felul expunerii la antigenul în cauză. De asemenea, socotim util a fi relevate și unele aspecte în legătură cu perioada de rezistență, de atenuare sau chiar absența oricărei reacții la o nouă reexpunere la alergenul în cauză, la pacienți la care această readministrare are loc imediat după regresia unei reacții anafilactice, timp de cîteva zile pînă ce mecanismul de anticorpogeneză reface titrul anticorpilor specifici, absenți sau foarte scăzuți, prin consumul și saturarea lor în conflictul Ag-Ac.

Referindu-ne la modul de administrare și pătrundere a alergenilor, acesta are un rol foarte important în determinarea intensității reacției anafilactice, calea parenterală fiind mult mai periculoasă decît cea orală și avînd o pondere de 95% în determinarea reacțiilor sistemice.

Mai rar, șocul anafilactic poate fi provocat și de administrarea medicamentului *per os* sau pe cale inhalatorie. Reacțiile care urmează după ingestia de antigene pot fi rapide și explozive, dar de obicei sînt mai puțin severe și debutul lor mai lent. Inhalarea de antigene poate determina reacții sistemice la persoane sensibilizate.

În ce privește testarea cutanată la antigene ca: polen, penicilină etc., este cunoscut că poate induce reacții sistemice. Cît privește al doilea factor ce influențează riscul și severitatea reacției anafilactice la medicamente, sindromul în chestiune se instalează mai îndată cînd o reexpunere la alergen are loc în mod brusc în perioada de la 3 zile pînă la 1 și chiar 5 ani de la

Scanned with OKEN Scanner

întreruperea substanţei sensibilizante. Riscul este mult mai mic dacă o reexpunere are loc într-un interval mai mic de 3—5 zile de la întreruperea contactului cu substanţa alergizantă.

În acest scurt interval de timp, pacientul devine oarecum rezistent la readministrarea alergenului în cauză. Aportul de reactogen în această perioadă nu ar mai prezenta nocivitate prea mare, deoarece organismul este lipsit de cantitatea de anticorpi specifici necesari reacţiei, datorită consumului, saturării şi neutralizării lor chimice în timpul reacţiei anafilactice prealabile. Este nevoie de minimum cîteva zile pentru a se realiza o nouă anticorpogeneză pentru reapariţia unei veritabile reacţii anafilactice la reintroducerea antigenului în cauză. Desigur, în practică trebuie să avem toată grija, întrucît un pacient care reacţionează în această etapă atenuat nu înseamnă că s-a desensibilizat, după cum trebuie să ştim că nici acest interval nu este lipsit de risc, căci s-ar fi putut să nu se fi efectuat o saturare completă a titrului de anticorpi specifici în cursul reacţiei sistemice anterioare.

În ce priveşte prepararea iniţială, dezvoltarea unei stări de alergii umorale anafilactice, aceasta se realizează de regulă după o perioadă de cel puţin o săptămînă. În cazul serurilor heterogene sau al preparatelor de penicilină depôt, este suficientă o folosire unică a medicamentelor, acestea rămînînd în organism o perioadă de timp ceva mai lungă şi suficientă pentru sensibilizare. Durata şocului anafilactic, a manifestărilor clinice ca atare, poate varia în funcţie de intensitatea simptomelor, de persistenţa antigenelor în organism şi de promptitudinea şi eficienţa terapiei instituite.

Înainte de a sfîrşi expunerea aspectelor clinice ale şocului anafilactic, trebuie să acordăm atenţia cuvenită definirii şi elucidării noţiunilor de iminenţă de şoc şi aceleia de şoc alergic minim sau stare de preşoc a căror cunoaştere prezintă o deosebită importanţă pentru profilaxia şi terapia şocului anafilactic.

Iminenţa de şoc cuprinde, într-un sens mai general, totalitatea situaţiilor clinice cu potenţial de transformare în şoc anafilactic, iar în mod concret este reprezentată de reacţii cu un tablou clinic apropiat de acela al şocului anafilactic, cu intensitate însă mai redusă, fără colaps, cel mult cu discretă coborîre a tensiunii arteriale, de corelaţie strînsă a apriţiei sale de obicei în administrarea unor medicamente. Uneori iminenţa de şoc poate preceda cu zile, săptămîni sau luni un şoc anafilactic.

Stabilirea corectă a diagnosticului acestei stări este deosebit de importantă întrucît această precizare trebuie să fie urmată de întreruperea tratamentului şi de evitarea oricărui contact cu medicamentul alergizant.

În diagnosticul iminenţei de şoc, trebuie avute în vedere, alături de tabloul clinic de intensitate mai redusă: tendinţa de intensificare şi diversificare a simptomelor la repetarea reacţiei, corelaţia sa cu un teren alergic cunoscut sau posibile dereglări endocrine, traume psihice, adesea frecvente la femei. Desigur, intensificarea reacţiei alergice în chestiune la repetarea sa este un criteriu de bază pentru acceptarea diagnosticului de iminenţă de şoc anafilactic.

Şocul alergic frust, minim şi aşa-zisa stare de preşoc. Formele severe şi mijlocii de şoc anafilactic sînt uşor de diagnosticat. O dificultate o prezintă însă stabilirea diagnosticului formelor minime, fruste.

Scanned with OKEN Scanner

Şocul anafilactic, frust, discret, poate avea uneori o simptomatologie variată, alteori foarte restrînsă.

Simptomele pot fi similare cu acelea ale şocului anafilactic manifest, dar cu o intensitate redusă a întregului tablou clinic. În unele situaţii, şocul anafilactic minim nici nu poate fi depistat, semnele de colaps vascular fiind foarte discrete, cu toate că bolnavii prezintă, la debut, unele manifestări orientative ca: ameţeli, tahicardie, palpitaţii etc. Stabilirea diagnosticului de şoc frust depinde în primul rînd şi de corelarea sa etiopatogenică cu alergenul. Repetarea reacţiei clinice la readministrarea aceluiaşi medicament ajută adesea pe un bolnav să facă legătura dintre cei doi factori.

Confuzia unui şoc minim se poate face în ocazii fericite cu o stare de preşoc, noţiune în care sînt incluse toate reacţiile premergătoare şocului anafilactic şi care pot să nu ajungă multă vreme la declanşarea unui şoc anafilactic.

E. Seropian relevă, pe drept, că acest concept de preşoc, cu sensul de sindrom precursor al şocului anafilactic, este vag şi de utilitate redusă şi că nu ar fi de dorit generalizarea sa în practica clinică, favorizînd o alertă exagerată asupra diverselor manifestări alergice. Mai potrivit este ca medicul practician să aibă prezentă în minte ideea potenţialului pentru şoc al pacientului alergic şi să se comporte în consecinţă cu bolnavul în cauză în prescrierea sau evitarea administrării unui medicament.

Imunopatogenia reacţiei anafilactice

Anafilaxia indusă de anticorpi homocitotropi. Anafilaxia la om este în mod obişnuit rezultatul unei interreacţii specifice antigen-anticorp, care catalizează liberarea de puternici mediatori biochimici în organele de şoc încărcate cu anticorpi. Aceşti mediatori acţionează în continuare pe muşchi şi vase ducînd la apariţia simptomelor clinice descrise. Mecanismul imunologic în anafilaxie a fost bine studiat în ultimul deceniu. S-a ajuns la concluzia că principalii anticorpi în anafilaxia umană sînt reaginele, componente ale Ig. E. Antigene ca penicilina, serul de cal, polenul, bine tolerate de cei mai mulţi indivizi, induc, la unele persoane, biosinteza acestor anticorpi specifici, care stau la baza şocului anafilactic la pacienţii în cauză.

Anticorpii respectivi sînt homocitotropi, au specificitate de specie şi sînt capabili să se fixeze la suprafaţa celulelor ţintă. Cele mai importante celule pe care se fixează sînt mastocitele şi leucocitele bazofile dar, uneori şi alte celule. Acest tip de anafilaxie, indusă de anticorpi reaginici IgE, stă la baza celor mai multe cazuri de reacţii anafilactice la om şi pe drept a fost denumită de Becker şi Austen „anafilaxia indusă prin anticorpi homocitotropi". Goldbert, Patterson, Pruzanski, studiind reacţiile anafilactice la alimente, care de altfel sînt mai rare, au întîlnit într-un singur an 15 pacienţi cu simptome de anafilaxie după ingestia unui trofaalergen. La 8 din 9 bolnavi, de la care s-a efectuat transfer pasiv la maimuţă sau om, acesta a dat rezultate pozitive, confirmîndu-se astfel rolul IgE în reacţia anafilactică umană.

În ce priveşte unele laturi ale mecanismului anafilaxiei, aşa cum arată Gray în baza unui număr apreciabil de date convingătoare, se acceptă în general

Scanned with OKEN Scanner

ca explicaţie a fenomenului faptul că el depinde de raportul cantitativ dintre anticorpii circulanţi şi cei fixaţi.

În lumina acestei teorii, se admite că la animalul imun anticorpii fixaţi pe mastocite ar fi protejaţi faţă de contactul cu antigenul de o cantitate de anticorpi circulanţi suficient de mare pentru a intercepta totalitatea antigenului care pătrunde în circulaţie. Invers, în spiritul aceloraşi vederi, apariţia stării anafilactice este favorizată în cazul în care concentraţia anticorpilor circulanţi este insuficientă pentru a cupla cantitatea masivă de antigen din circulaţie. În acest fel se ajunge la realizarea combinării antigenului disponibil cu anticorpii fixaţi pe mastocite şi, secundar, la eliberarea mediatorilor biochimici.

Cercetări efectuate cu antigeni marcaţi au arătat că aceştia se fixează pe mastocitele aflate în organele de şoc, principal afectate de reacţia anafilactică. Aceste organe diferă desigur în funcţie de specia animală supusă reacţiei.

Ca o confirmare a celor de mai sus, aşa cum arată Gray, pe plan experimental, la cobai, s-au observat următoarele:

a) animalul hipersensibil prezintă un titru foarte scăzut de anticorpi circulanţi faţă de animalul imun;

b) starea anafilactică poate apărea după un răspuns imun provocat cu suficient timp în urmă, perioadă în care nivelul anticorpilor circulanţi a putut să scadă considerabil;

c) animalul hipersensibil căruia i se inoculează în continuare antigen devine imun.

Desigur, sînt şi numeroase alte argumente experimentale în sprijinul mecanismului imunoalergic presupus a interveni, dar pe care nu le putem detalia aici, spre a nu ne îndepărta de problema anafilaxiei umane. În ce priveşte anticorpii din anafilaxia umană, în afara IgE este posibil ca şi alte imunoglobuline, ca de exemplu IgG, să medieze în unele cazuri reacţia anafilactică. În boala serului şi în alergia la insecte, IgG este prezentă în ser, dar rolul său în anafilaxia umană nu este încă precizat. Pe de altă parte, în unele cazuri de reacţii cu aspect clinic anafilactic la insecte poate fi vorba şi de mecanisme neimunologice.

Referindu-se la alte mecanisme ce pot duce la reacţii anafilactice la om, Becker şi Austen mai enumeră următoarele: anafilaxia prin agregate; anafilaxia citotoxică; anafilaxia prelungită. În afara acestora, şi alături de ele, trebuie incluse şi reacţiile zise anafilactoide.

Anafilaxia prin agregate. Administrarea i.v. sau i.m. de gammaglobulină umană poate duce la declanşarea unei reacţii anafilactice fără ca aceasta să necesite o perioadă latentă de sensibilizare. Mecanismul exact al acestei reacţii este încă neclar. S-ar părea că există chiar mai multe mecanisme. Astfel, gammaglobulinele-agregate pot determina reacţia anafilactică prin activarea sistemului complementului, sau prin apariţia în cursul acestor secvenţe patogenice a anafilatoxinelor, urmate de eliberarea de histamină etc. Pe de altă parte, agregatele gammaglobulinice ar putea acţiona şi direct asupra mastocitelor, ducînd la liberarea în mod secundar a mediatorilor biochimici.

În prezent, există numeroase modele experimentale de astfel de reacţii anafilactice la animalele de laborator.

Scanned with OKEN Scanner

Anafilaxia citotoxică. Un exemplu îl constituie hemoliza acută după transfuzie. Această manifestare posttransfuzională este rezultatul reacției hematiilor cu anticorpii specifici și, prin activitatea absolut indispensabilă a sistemului complementului, leziunile pot fi localizate direct la nivelul peretelui celular. În urma reacției se produce hemoliza și liberarea de mediatori chimici, aspectul clinic depinzînd de gradul interreacției imunologice. Riscul poate fi redus prin selectarea atentă a pacienților propuși pentru transfuzie, prin depistarea precoce a oricărei reacții discrete și prin utilizarea unor tehnici de laborator foarte corecte.

Anafilaxia prelungită este definită de Becker și Austen ca o reacție care se produce lent la animalele sensibilizate prin injectarea intraperitoneală sau subcutană a antigenului sau atunci cînd animalele sînt protejate prin injectarea i.v. de antihistaminice. La cobai, se manifestă prin următoarea succesiune de evenimente: hipotensiune, hipotermie și șoc ireversibil. Mecanismul acestui tip de anafilaxie rămîne neclar în modelele experimentale. Este mai greu de afirmat existența unui echivalent la om al acestui tip de anafilaxie.

S-au semnalat însă cazuri de anafilaxie cu recidive și prelungirea reacției sistemice după degradarea rapidă a medicației administrate inițial, cu bune efecte în tratamentul șocului. Persistența acestor manifestări ar putea fi apreciată ca prototipul uman al acestei modalități reacționale prelungite.

Pe de altă parte, se mai citează cazul unei persoane care a prezentat un colaps după o înțepătură de albină, inițial fără reacție locală la locul înțepăturii și fără manifestări respiratorii. După ameliorarea și amendarea fenomenelor generale circulatorii, la locul înțepăturii s-a observat însă apariția unei reacții locale progresive, cutanate, edematoase, care a persistat mai multe zile și s-a asociat la 48 de ore cu hipotensiune. Tensiunea arterială a fost readusă și menținută la normal prin administrarea i.v. de simpatomimetice. După o perioadă de remisiune, pacientul a putut suporta desensibilizarea specifică cu extracte de himenoptere.

Reacțiile anafilactoide. Acestea pot fi definite ca manifestări de tipul șocului sistemic, care apar după injectarea sau ingestia unor substanțe străine și în care nu se poate implica sau demonstra un mecanism imunologic față de substanța respectivă. Asemenea reacții adverse, zise anafilactoide, pot apărea după injectarea substanțelor iodate de contrast în investigarea radiologică sau după ingestia de aspirină. În ce privește reacțiile induse de substanțe iodate de contrast, se presupune că ele sînt o consecință a acțiunii directe asupra celulelor țintă, cu eliberarea prin acest mecanism a mediatorilor biochimici. Incidența accidentelor la substanțele iodate de contrast variază în funcție de procedeul și tipul de examinare practicat. Cifric, se înregistrează în medie un caz mortal la 100 000 de examinări, dar numărul persoanelor care reacționează prin manifestări mai ușoare este desigur mult mai mare. Nu se poate spune că există în practică o metodă eficientă de depistare a celor susceptibili de a face o astfel de reacție.

Pentru evitarea unor asemenea reacții, se acceptă unanim că investigațiile în care se folosesc aceste substanțe și care nu sînt absolut indispensabile, trebuie evitate. În cazul cînd asemenea investigații sînt absolut necesare, vor fi luate o serie de măsuri ca: o cunoaștere atentă a istoricului bolnavilor și selectarea atentă a pacienților; administrarea de antihistaminice și hidratare

Scanned with OKEN Scanner

înainte de începerea investigației; utilizarea unui test de dozaj; injectarea lentă a substanței de contrast. Testele folosite nu sînt totdeauna specifice, dar trebuie totuși practicate, Investigarea trebuie făcută avînd la îndemînă tot echipamentul necesar pentru o eventuală intervenție terapeutică de urgență.

Ingestia de acid acetilsalicilic poate, de asemenea, să inducă reacții sistemice cu tulburări respiratorii grave, cu edem glotic, urmate de moarte la indivizi cu astm. Etiologia intoleranței la aspirină sau derivații înrudiți amidopirină, fenacetină, pare să fie, după cei mai mulți autori, de natură neimunologică. S-au mai semnalat astfel de reacții la indometacin, tartrazină. Aceste fapte de observație cunoscute, este ogligatoriu ca bolnavilor respectivi să li se interzică consumul acestor medicamente.

Anestezicele locale sînt, de asemenea, medicamente curente ce pot determina reacții adverse de acest tip. Pentru acest motiv, pacienții bănuiți a fi sensibili la aceste substanțe trebuie testați cu concentrații progresiv crescînde, începîndu-se cu diluția 1/10, testare ce trebuie făcută comparativ atît pentru anestezicele ce conțin gruparea p. aminofenil (procaina, benzocaina, pantocaina) cît și pentru anestezicele ce nu conțin această grupare (xilocaina, carbocaina etc.). În cazul unor teste evident pozitive, care sînt foarte rare, trebuie să se administreze alt anestezic. Testul negativ exclude desigur alergia, dar aceasta nu înseamnă că sînt prevenite reacțiile nealergice, care sînt cele mai frecvente, adevăratele reacții imunologice la aceste substanțe fiind rare.

În practica clinică, este dificil a deosebi șocul anafilactic propriu-zis, care are la bază un mecanism imunologic, de cel anafilactoid, neimunologic, efect al liberării mediatorilor chimici prin alte mecanisme, încă insuficient cunoscute. Ca simptomatologie și gravitate prognostică ele sînt similare. Drogurile pot declanșa ambele categorii de reacții.

Astfel R. Hoigné și K. Schoch au remarcat că după procain-penicilină pot apărea reacții anafilactice, dar și reacții anafilactoide, nealergice. Și J. Berdt (1965) a semnalat reacții anafilactoide după penicilina retard.

Autorii citați au arătat că acest tip de reacții acute nealergice după penicilina cu acțiune prelungită este de obicei consecutiv unor microembolii prin cristalele de procaină.

Pentru a putea deosebi reacția anafilactică alergică de șocul anafilactoid, clinicianul trebuie să știe dacă pacientul este la prima administrare sau la o reluare a medicamentului în cauză.

Șocurile apărute după injectarea accidentală, intravasculară, așa cum am arătat mai sus, ca și cele declanșate la prima administrare a unui medicament și la care n-a existat o etapă prealabilă de sensibilizare la drogul în chestiune, pot fi încadrate în grupul reacțiilor anafilactoide, neimunologice.

În literatură sînt însă descrise șocuri alergice anafilactice la medicamente, chiar după prima lor administrare. În asemenea cazuri, sensibilizarea se realizează pe căi cel mai adesea neobservate. Astfel de situații se pot produce, de exemplu, prin consumul de lapte ce conține penicilină provenit de la vaci tratate cu acest antibiotic sau prin sensibilizarea la substanțe care au în formula lor chimică un nucleu comun cu medicamentul în chestiune, așa cum se petrec lucrurile în sensibilizarea încrucișată între penicilină și alte antibiotice înrudite sau în alergia la unele mucegaiuri și micete din brînzeturi, drojdie.

Scanned with OKEN Scanner

De asemenea, personalul medico-sanitar se poate sensibiliza la penicilină pe cale inhalatorie, prin contactul permanent cu acest antibiotic în mediul de muncă, fără ca aceasta să fie evident şi clar cunoscută pacienţilor în cauză. Şi din punct de vedere imunologic problema ridică dificultăţi.

Astfel, Watson a remarcat că unii indivizi care au primit penicilină pot prezenta anticorpi hemaglutinanţi antipenicilină în ser, fără a face reacţii clinice anafilactice, în timp ce alţi indivizi cu reacţii clinice manifeste nu prezintă anticorpi specifici în ser.

E. Seropian a prezentat cazuri cînd la acelaşi subiect s-au declanşat ambele tipuri de şocuri, bineînţeles la antigeni medicamentoşi diferiţi. Perfecţionarea testelor de investigaţie va permite verificarea acestei ipoteze.

Şocul plurimedicamentos este o variantă a şocului anafilactoid, fiind frecvent întîlnit în special la femei adulte cu nevroze, care prezintă o reactivitate modificată, exagerată, faţă de droguri şi practică polipragmazia. E. Seropian, pe o cazuistică de 54 bolnavi cu asemenea reacţii, a întîlnit un număr de 2—7 medicamente declanşatoare.

Şocul se poate declanşa brutal, uneori chiar la prima administrare a unui număr de medicamente variate, dintre care unele cu puternic potenţial anafilactogen, iar altele mai rar întîlnite în declanşarea acestei reacţii.

O remarcă curentă o constituie faptul că un organism pregătit pentru declanşarea unei asemenea reacţii grave la un anumit drog, reacţionează asemănător, ulterior, şi la altele.

Modul de a reacţiona al organismului, tabloul clinic al şocului, pare să rămînă independent de natura medicamentului.

Dată fiind repetarea aceleiaşi reacţii violente la o gamă foarte variată de medicamente, se pune problema dacă nu cumva contactele ulterioare cu alte medicamente găsesc o cale simplificată de producere a reacţiei, care duce la eliberarea masivă de mediatori biochimici prin evitarea şi scurtcircuitarea reacţiei antigen-anticorp.

Este mai greu de interpretat corelaţia existentă, la acelaşi pacient, a unui veritabil şoc alergic la unele droguri şi a unui şoc anafilactoid la alte medicamente, aşa cum prezintă E. Seropian unele cazuri, printre care acela al unui tînăr care a făcut şoc alergic tipic la penicilină, ce i se administrase anterior în mai multe rînduri, şi ulterior un şoc la o primă injecţie de reticulină, pe care nu o mai folosise niciodată.

În practica clinică, este greu de diferenţiat o reacţie anafilactică de una anafilactoidă pe criteriul aşa-zis al primei administrări declanşatoare a reacţiei, căci organismul poate fi sensibilizat în numeroase situaţii, aşa cum am mai arătat, pe calea contactelor neobservate şi rămase ignorate.

Precizarea mecanismului imunologic sau neimunologic al acestor reacţii ar avea ca scop prevenirea lor diferenţiată ulterioară.

În acest sens, pentru profilaxia reacţiilor anafilactoide e nevoie de simpla evitare a condiţiilor care le generează, precum şi grija de a nu fi administrate accidental aceste medicamente intravascular sau parenteral. Sindromul nevrotic, în asemenea cazuri, trebuie tratat prin mijloace nemedicamentoase, evitarea în general a medicamentelor la aceste persoane, iar atunci cînd sînt

Scanned with OKEN Scanner

absolut indispensabile, luarea unor măsuri care să asigure tolerarea lor pe perioada respectivă.

În prevenirea şi tratamentul reacţiilor alergice la medicamente, De Weck, citat de Seropian, arată că, prin aplicarea principiului inhibării specifice a haptenei, se întrevăd unele rezultate, ce s-au şi confirmat în parte cu privire la posibilitatea terapiei penicilinice la pacienţii cu alergie la acest antibiotic.

Fiziopatologia şocului anafilactic. Aspecte farmacodinamice, hemodinamice şi metabolice

Aşa cum am arătat, reacţia antigen-anticorpi hemocitotropi, ce stă la baza celor mai multe cazuri de anafilaxie umană, ca şi celelalte mecanisme imunologice sau neimunologice descrise, acţionează în sensul de catalizatori ai unor puternici mediatori chimici din celulele ţintă ale organelor de şoc. Aceşti agenţi farmacodinamici eliberaţi sînt cei care provoacă, prin acţiunea lor directă, atingerile de bază ce stau de la început la originea şocului anafilactic, respectiv colapsul funcţional, cu scăderea rezistenţei periferice şi vasodilataţia capilară însoţită de reducerea lichidelor plasmatice care filtrează prin endoteliu, ca şi contracţia tunicilor musculaturii netede, fenomen de care depinde, în esenţă, fiziopatologia şi evoluţia reacţiei sistemice anafilactice.

O seamă de manifestări secundare grave din şocul anafilactic avansat, caracterizate prin infarctizări edematohemoragice, sînt leziuni indirect legate de anoxia nespecifică, instalată progresiv în condiţiile reacţiei anafilactice grave. Dat fiind rolul dominant al mediatorilor biochimici în fiziopatologia şocului anafilactic şi în determinarea celor mai importante modificări morbide ale acestei manifestări, se poate spune că această reacţie sistemică este de natură autofarmacodinamică. Tipul, numărul şi cantitatea acestor mediatori, ca şi gradul receptivităţii diferenţiate a diverselor organe faţă de aceste substanţe, variază în funcţie de specie, fapt ce stă la baza particularităţilor morfoclinice ale reacţiei anafilactice, proprii fiecărei specii. Clinica şi fiziopatologia şocului anafilactic sînt strîns corelate cu situaţia particulară, „strategică", a organului de şoc în cadrul economiei generale a organismului.

Desigur, înainte de discuţia pe larg asupra acţiunii mediatorilor biochimici şi a altor mecanisme în fiziopatologia şocului anafilactic, este bine să definim noţiunea de organ de şoc, sub diversele sale laturi.

În definirea acestei noţiuni trebuie luate în consideraţie:

— motive de ordin imunologic, organul de şoc fiind acela care posedă concentraţia maximă de anticorpi specifici, fixaţi pe celule ţintă, fapt ce favorizează desfăşurarea locală a reacţiei imunologice;

— se poate socoti organ de şoc şi acel organ care posedă o hipersensibilitate foarte ridicată a fibrelor sale netede faţă de substanţele farmacodinamice liberate de reacţia antigen-anticorp, ce are loc în alte ţesuturi, la distanţă, de unde mediatorii chimici sînt vehiculaţi pe cale plasmatică spre organul cu receptivitate selectivă.

La om, ambele mecanisme citate se pot intrica. Astfel, spasmul bronşic va depinde de: a) substanţele bronhoconstrictoare, în particular de histamină şi SRSA, eliberate *in situ* ca o consecinţă a reacţiei antigen-anticorp, substanţe

Scanned with OKEN Scanner

ce ulterior trec și în plasmă; b) fie la astmatici, de reactivitatea particulară a musculaturii bronșice la histamina eliberată de alte țesuturi afectate de reacția antigen-anticorp, îndeosebi de piele; c) fie, în sfîrșit, de asocierea ambelor mecanisme.

În legătură cu problema organului de șoc în reacția sistemică la om, deși această chestiune am mai atins-o, socotim că nu sînt lipsite de interes o serie de observații privind unele reacții anafilactice fatale. Astfel, James și Austen au semnalat că ele sînt precedate adesea de tulburări respiratorii severe sau de o stare profundă de șoc, cu sau fără tulburări respiratorii. Din examinarea a numeroase cazuri mortale comunicate în literatură, acești autori arată că s-au constatat trei categorii de fenomene:

— emfizem pulmonar acut, ca rezultat probabil al obstrucției tractului respirator inferior;

— edem al tractului respirator superior, incluzînd hipofarinxul, epiglota, laringele și chiar traheea;

— în cazurile mortale, fără tulburări respiratorii semnificative, cu toate examinările precoce și complexe, nu s-au găsit modificări mai evidente sau numai o congestie viscerală, uneori.

Reluînd problema mediatorilor chimici, responsabili de atingerile directe și modificările ce stau la originea vasodilatației și colapsului funcțional, a contracției musculare netede de la nivelul bronhiolelor sau al hiperperistaltismului intestinal etc., trebuie să arătăm că în grupul acestor substanțe sînt incluse: histamina, serotonina, bradikinina, substanțele lent reactive ale anafilaxiei (SRSA).

Mediatorii chimici care joacă rolul principal în anafilaxia omului, sînt histamina și SRSA.

Se presupune de exemplu, că edemul laringian este mediat de histamină, bronhospasmul rezistent de către SRSA. Frank Austen arată că în colapsul vascular profund participă atît aritmia cardiacă, cît și kininele plasmatice eliberate. Se cunoaște, de altfel, că bradikinina este un puternic vasodilatator.

Am arătat, de asemenea, că SRSA, substanță lipidică acidă, are un rol bine precizat în anafilaxia omului.

SRSA sînt elaborate în cantitate mare atunci cînd țesutul pulmonar obținut de la bolnavii cu astm extrinsec sau țesutul pulmonar uman sensibilizat pasiv cu ser conținînd IgE, este expus *în vitro* și încărcat cu antigen specific din polen.

S-a constatat că SRSA duc la contracția intensă a bronhiolelor la om, izolate experimental, și în prezența antagoniștilor farmacologici specifici ai histaminei și serotoninei.

Cele mai numeroase observații și cercetări au demonstrat că eliberarea histaminei endogene joacă un rol esențial, dar nu exclusiv, în șocul anafilactic. Histamina este răspunzătoare pentru un însemnat număr de manifestări ale reacției sistemice la om, dar nu pentru toate, întrucît în patogenia acestei boli sînt și alți numeroși și complecși factori ce se intrică.

Histamina, care se găsește în cantitatea cea mai mare în granulele mastocitelor, în bazofile și eventual în alte celule, crește permeabilitatea capilară, contractă musculatura netedă a bronhiolelor și stimulează secreția glandelor exocrine ale omului.

Scanned with OKEN Scanner

În cursul unor procese patologice ca şocul anafilactic, producerea endogenă de histamină activă poate face ca histaminemia să atingă proporţii considerabile, depăşind pragul efectelor farmacodinamice obişnuite şi declanşînd manifestări cardiovasculare care duc la colaps vascular. Manifestările şocului anafilactic la om sînt asemănătoare cu cele declanşate la omul normal de eliberarea farmacodinamică de histamină endogenă în cantităţi foarte mari de substanţele histaminoliberatoare.

Se poate trage concluzia că şocul anafilactic, care se asociază de regulă cu creşterea histaminemiei, depinde în mare măsură de revărsarea de histamină tisulară în lichidele extracelulare.

La nivelul tegumentului, cu cît eliberarea de histamină este mai intensă, cu atît simptomele sînt mai severe. Liberarea explozivă de histamină, creşterea histaminemiei, provoacă modificări generale ca hipotensiunea arterială, colaps cardiovascular, fenomene mult mai importante decît cele locale, induse de eliberarea *in situ* a histaminei active. Am arătat că manifestările şocului anafilactic sînt foarte asemănătoare cu cele declanşate la omul normal de administrarea i.v. de histamină şi de eliberarea farmacodinamică a histaminei endogene. Pentru a întări aceste afirmaţii vom reda mai jos cîteva date din literatură.

Administrarea de histamină exogenă. 1) Se cunoaşte că administrarea i.d. a unei mici cantităţi de histamină (1.10^{-6}) provoacă apariţia unui răspuns vascular complex — triada Lewis — reacţie urticariană care constă într-o maculă eritematoasă prin vasodilataţie, papulă cu margini neregulate şi eritem periferic cu contur eratic prin reflex de axon.

Ca manifestări secundare asociate, amintim pe cele care interesează musculatura netedă a tractului digestiv: contracţiile spastice care conduc la hiperstaltism intestinal important, defecaţie, fenomene ce se pot asocia uneori rapid cu micţiuni explozive, pierderea cunoştinţei, prurit generalizat, presiunea arterială nedetectabilă, extremităţi reci, piele umedă. Uneori, şocul anafilactic se asociază cu scăderea marcată a debitului urinar.

2) Injectarea i.v. rapidă a unei doze unice de histamină produce efecte cu atît mai marcate cu cît cantitatea de histamină este mai mare. Apar astfel: vasodilataţie cutanată şi hipotensiune arterială generală de intensitate şi durată variabile, tahicardie, lipotimie şi sincopă, cefalee. Recuperarea valorilor sistolice normale este rapidă, uneori putîndu-se schiţa o hipertensiune arterială secundară; reintrarea la normal este mai lentă la simpatectomizaţi. În cazul unor persoane alergice deosebit de sensibile la histamină, s-a descris chiar la doze mici (0,5—1 mg) colaps cardiovascular şi cianoză.

3) Dacă perfuzia i.v. continuă cu doze de 20 mg/minut ea duce la vasodilataţie a extremităţii cefalice cu senzaţie de căldură, roşeaţă cu nuanţă cianotică ce se întinde progresiv spre extremităţi, creşterea presiunii capilare, puls accelerat, debit cardiac crescut.

O doză mai mare de 20 mg/minut provoacă vasodilataţie generalizată cu hipotensiune arterială rapid instalată, ajungîndu-se, la doze foarte mari, la tensiuni arteriale de 5—6 cm Hg, tahicardie intensă, lipotimie şi sincopă, debit cardiac redus. ECG arată o aplatizare progresivă a undelor *R* şi *T*. Această fază poate fi urmată de o creştere bruscă a presiunii arteriale sisto-

Scanned with OKEN Scanner

lice prin reacţie simpatică compensatoare, cu producerea de catecolamine medulosuprarenaliene în cadrul mecanismelor homeostazice.

4. Administrarea intraarterială continuă (1—20 mg/minut) duce, între altele, la scăderea rezistenţei periferice şi se traduce prin eritem, urticarie, creşterea temperaturii.

Experimental, *histamina endogenă* eliberată cu ajutorul eliberatorilor de histamină (48/80 şi 1935 L), injectaţi rapid i.v. la indivizi normali, determină un sindrom patognomonic cu o intensitate direct proporţională cu cantitatea de histamină care trece din celule în spaţiile intercelulare şi plasmă. Simptomatologia constă în eritem facial şi toracic, tahicardie, prurit, senzaţie de compresiune retrosternală, scăderea tensiunii arteriale, excepţional colaps şi apoi recuperarea fenomenelor cutanate (urticariene şi angioedem) după corijarea tensiunii arteriale. În aceste condiţii experimentale, un tratament cu antihistaminice previne apariţia simptomelor.

Am vrea să mai amintim două exemple clinice, privind rolul patogenic al histaminei endogene, eliberată în cantitate mare, fie sub acţiunea frigului, fie prin intervenţia unor medicamente sau alimente histaminoeliberatoare. Astfel, se cunoaşte că expunerea prelungită la frig a tegumentului unor indivizi foarte sensibili la acest agent fizic se însoţeşte de urticarie localizată pe părţile descoperite, vasodilataţie cefalică, hipotensiune arterială; pirozis etc., fenomene induse de histamina eliberată masiv sub acţiunea frigului.

Şi unele medicamente (arsenicalele — criza nitritoidă), unele fructe sau alte alimente precum moluştele, crustaceele etc., au o acţiune histaminoeliberatoare putînd determina sindroame asemănătoare celor provocate prin administrarea i.v. a histaminoliberatorilor. La unii indivizi, un travaliu muscular intens este urmat de o hiperhistaminemie plasmatică şi urticarie gigantă. Probabil că în cursul travaliului se eliberează substanţe toxice histaminoliberatoare.

Şocul anafilactic, accident cu apariţie imediată şi evoluţie rapidă, poate avea fie o evoluţie favorabilă, fie un sfîrşit fatal prin anoxie cerebrală datorită scăderii debitului şi conţinutului în O_2 al sîngelui.

Cînd evoluţia este favorabilă, histaminemia şi hipotensiunea arterială pot declanşa secreţia de catecolamine şi cortizon de către corticosuprarenală pentru restabilirea echilibrului homeostazic. Cînd evoluţia este foarte gravă se ajunge la comă, care, aşa cum am mai spus, în mod obişnuit este de natură funcţională, anoxică, prin deficit acut de aport de oxigen la creier, deficit ce poate fi de origine cardiovasculară, respiratorie sau mixtă.

Hipotensiunea, asfixia şi anoxia, dacă nu duc imediat la moarte prin scăderea oxigenului şi creşterea bioxidului de carbon în sîngele circulant, excită receptorii chimiosensibili şi, prin intermediul lor centrii respiratori şi vasomotori, care au fost de altfel stimulaţi şi direct prin aceleaşi fenomene.

Stimularea vasomotorie atrage după sine, şi în aceste condiţii, o hipercatecolaminemie secundară, printr-o reacţie de golire medulosuprarenaliană. Printr-un determinism mai complex, în care se pare că are un rol şi histaminemia asociată şocului, mai tîrziu se observa şi o stimulare corticosuprarenală. Aceste reacţii umorale şi vasomotorii nespecifice exprimă tendinţa permanentă a organismului la păstrarea homeostaziei diverselor mecanisme care au fost perturbate în organism de către colapsul circulator. Procesul secun-

Scanned with OKEN Scanner

dar de reacţie poate fi eficace în cazul în care tulburările nu au fost extrem de grave şi prea explozive. Fenomenele de corectare a tulburărilor anafilactice şi a homeostaziei sînt mai reduse la persoanele cortico- şi suprarenalectomizate, sau cărora li s-au administrat substanţe de tipul rezerpinei, ce reduc stocul de catecolamine.

Alte modificări în fiziopatologia şocului anafilactic, care merită a fi amintite, sînt incoagulabilitatea sîngelui în primele momente are reacţiei anafilactice, prin creşterea heparinei circulante, de asemenea creşterea puterii proteolitice a plasmei prin formarea de plasmină din plasminogen. Un rol important în colapsul profund, cu persistenţa stării de colaps, ca şi alte manifestări din timpul acestei reacţii grave, pare să-l aibă kininele plasmatice. Complementul seric este mult scăzut, dată fiind intervenţia activă a diverselor fracţiuni ale acestui sistem în unele din mecanismele patogenice ale şocului anafilactic.

În ce priveşte leucocitele şi trombocitele, acestea se acumulează în mai puţin de trei minute în diferite arii viscerale, ducînd tranzitoriu la o leuco- şi trombopenie periferică, ce poate fi compensată prin mobilizare şi golirea rezervelor medulare.

Vom insista acum asupra unor modificări hemodinamice şi metabolice ce se întîlnesc în şocul anafilactic şi care sînt de cea mai mare importanţă în patogenia sa. Trebuie să arătăm că datorită evoluţiei clinice foarte rapide a reacţiei anafilactice la om, fie că este favorabilă, fie că este fatală, aceste perturbări sînt mai greu de urmărit.

Dintr-un început trebuie relevat faptul că cea mai importantă şi persistentă anomalie hemodinamică din şocul anafilactic o constituie reducerea critică, marcată, a volumului de plasmă necesar circulaţiei, care constituie de altfel elementul de bază în apariţia stării de şoc.

Colapsul periferic rezultă dintr-un dezechilibru brusc dintre patul vascular periferic (conţinător) şi masa sanguină (conţinut). Volumul sanguin efectiv, necesar circulaţiei, scade foarte mult datorită permeabilităţii vasculocapilare, luînd naştere o stază sanguină importantă, în special hepatosplanhnică.

Aceste modificări atrag după ele hipotensiunea arterială, prelungirea timpului de circulaţie, scăderea temperaturii extremităţilor distale, scăderea eliminării urinare. Debitul cardiac scade foarte mult şi inima bate „în vid".

Odată cu scăderea volumului plasmatic se produce şi o hemoconcentraţie, cu creşterea valorilor de hemoglobină şi hematocrit, ca şi o tendinţă de vasoconstricţie arterială compensatorie.

P. Hanashiro şi colab. arată că în ciuda administrării unor volume mari de lichide (4 litri în 30 ore), volumul de plasmă intravasculară rămînea la cele mai joase limite ale normalului. Ei au reuşit însă după reechilibrarea volumului de plasmă intravasculară prin perfuzie cu peste 6 litri de fluide, să readucă la normal debitul cardiac, presiunea arterială, viteza timpului de circulaţie şi fluxul urinar.

Conceptul de colaps vasomotor este mai puţin legat de pierderea tonusului normal arterial, deoarece vasodilataţia arterială nu poate fi singura explicaţie a hipotensiunii arteriale observate. Scăderea şi prăbuşirea presiunii arteriale sînt legate de un declin al debitului cardiac, fiind strîns corelate cu pierderea

Scanned with OKEN Scanner

de lichid din compartimentul intravascular. Scăderea debitului cardiac şi prelungirea timpului de circulaţie, colapsul circulator, indică şi o limitare în competenţa cordului, datorită unor tulburări de miocardită induse de la acest nivel de reacţia anafilactică ca atare. ECG la aceşti bolnavi arată schimbări notabile de unde acute de $S-T$ şi T, ceea ce indică tulburări miocardice, uneori tulburări de miocardită difuză, în cazurile fatale.

În cursul şocului anafilactic, s-au observat unele tulburări metabolice induse de un proces de necroză hepatocelulară. Astfel, s-au întîlnit creşteri ale transaminazei glutamice şi piruvice la 50% din bolnavi, indiferent de cauza care stă la baza reacţiei anafilactice. De asemenea, s-a mai observat o creştere a concentraţiei acidului lactic şi a piruvatului lactic şi o tendinţă spre acidoză, fapt ce ar indica o perturbare a metabolismului aerob.

În concluzie, trebuie arătat că combinarea explozivă a antigenului cu anticorpul, aşa cum se petrece în reacţia anafilactică, poate produce perturbări grave în ţesuturi şi organe şi în special la nivelul endoteliului vascular şi al muşchilor netezi, perturbări ce pot duce la exitus.

Etiologie

Agenţii ce pot determina reacţii sistemice la om sînt atît de numeroşi încît nu vom cita şi descrie decît pe cei mai importanţi. Antigenele capabile a provoca reacţii anafilactice pot fi complete, de natură proteică, uneori polizaharidică sau incomplete, micromoleculare sau haptene, reprezentate în primul rînd de medicamente.

Isaac Weiszer dă următorul tabel de antigene care au determinat reacţii anafilactice sau anafilactoide la om. Acest tabel este adoptat după Austen K. F. din Anafilaxia sistemică la om. *J. Amer. Med. Ass*, 192, 108, 196.

Proteine	Polizaharide	Haptene
Ser heterolog	Dextran	Salicilaţi
Hormoni:	Preparate de	Dehidrocolat de sodiu
A.C.T.H.	Dextran cu iod	(Decholin)
Insulină		Bromsulfonftaleină (B.S.P.)
Enzime:		
— Chimopapaină		Procaină
— Chimotripsină		Penicilină şi produse sintetice
— Penicilinază		Amidopirină
— e. Asparaginază		Substanţe de contrast iodurate
Extracte de polen		Dimetilclortetraciclină
Veninuri de insecte înţepătoare		Nitrofurantoină
Alimente (prin test cutanat):		Streptomicină
— Grîu		Cefalotină sodiu (Keflen)
— Albuş de ou		
— Ulei de bumbac		
Alimente ingerate:		
— Ou		
— Lapte		
— Cartofi		
— Orez		
— Legume: fasole, mazăre		
— Citrice: portocale, mandarine		
— Nuci		

Scanned with OKEN Scanner

Înainte de introducerea penicilinei, proteinele heterogene şi în special antiserul de cal erau cea mai frecventă cauză a anafilaxiei. În ultimul timp, sensibilizările la diferite preparate terapeutice micromoleculare, şi în primul rînd la penicilină şi antibiotice, constituie cauza cea mai frecventă a şocului anafilactic. R. Hoigné împarte substanţele medicamentoase care pot duce la acest tip de sensibilizare în două grupe:

I. *Proteine, lipopolizaharide, glucide care pot intra în acţiune ca antigene complete.* Pentru unele preparate ca acestea, aşa cum arată R. Hoigné, nu s-au făcut cercetări suficiente spre a putea răspunde la întrebarea dacă alergia se orientează numai spre substanţa activă ori şi spre substanţele asociate. În acest grup sînt citate:

— seruri antitoxice, heterogene,
— vaccinuri pentru imunizarea activă,
— hormoni de natură proteică,
— enzime (tripsină şi chemotripsină),
— extracte alergice pentru desensibilizare,
— extracte de organe de animale,
— ipeca,
— dextran,
— heparină.

II. *Substanţe micromoleculare.* În ce priveşte aceşti produşi, R. Hoigné arată că nu este sigur dacă poate fi folosită noţiunea de haptenă. Asemenea condiţii îndeplinesc metaboliţii penicilinei etc. În reacţiile hematologice, poate şi în alte reacţii, pare să fie suficientă doar o depozitare a acestor compuşi în celula sanguină pentru formarea antigenului complet.

Iată mai jos un grup de substanţe micromoleculare întîlnite ca antigeni în inducerea şi declanşarea şocului anafilactic:

— penicilina, în orice formă
— difenihidramina
— streptomicina
— anestezicele locale
— substanţele iodate de contrast
— bromsulfonftaleina
— sulfamidele
— clortetraciclina
— meprobamatul
— metisergidul
— probenecidul
— pirazolina
— salicilaţii
— vitamina B_1

(citat după R. Hoigné)

În afara celor două tabele privind clasificarea celor mai importante antigene ce au fost întîlnite ca agenţi incriminaţi în determinarea reacţiilor anafilactice, socotim util a mai reda un al treilea tabel dintr-o lucrare a Comitetului pentru droguri apărută în ianuarie 1973 în *Pediatrics* şi în care sînt citate şi grupate antigenele ce constituie cauzele majore ale anafilaxiei la copii.

Cauze majore ale anafilaxiei

— Penicilina şi derivatele sale semisintetice
— Cefalosporine (Keflex, Kefocin, Keflen, Loridine)
— Cloramfenicol
— Colimicina

Scanned with OKEN Scanner

— Kanamicina
— Polimixina B
— Streptomicina
— Tetraciclina
— Oleandomicina (Cyclomicin, T.A.O.)
— Vancomicina
— Amfotericina B (Fungizone).

2. *Biologice*

— Seruri heterologe, antitoxină, ser antilimfocitar etc.
— Gammaglobuline
— Chimotripsina
— Asparaginază
— Hormoni polipeptidici (ACTH, TSH, insulină)
— Vaccin pentru gripă
— Toxoid tetanic
— Vaccinuri pentru pojar şi alte vaccinuri preparate

3. *Medicamente injectabile*

— Pron Dextran (Imferon)
— Dextran
— Metilergonorină maleat (Methergine)
— Nitrofurantoină

4. *Anestezice locale*

5. *Aspirină (acid acetilsalicilic)*

6. *Agenţi de diagnostic*

Substanţe de contrast iodat
Bromsulfonftaleină (BSP)

7. *Muşcături şi înţepături de Himenoptere* (albine, viespi, gărgăuni)

8. *Extracte antigenice* pentru testarea sensibilităţii pielii şi pentru tratamente desensibilizante

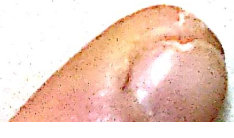
9. *Alimente* (în special ouă, nuci, alune, moluşte)

10. *Narcotice intravenoase* (heroină etc.).

După ce am prezentat aceste tabele, care constituie foarte interesante încercări de sinteză şi sistematizare a diverselor antigene care reprezintă cauze majore ale anafilaxiei umane, vom căuta să insistăm asupra unor probleme legate de unele grupuri de antigene, ce prezintă o importanţă deosebită prin frecvenţa lor sau prin gravitatea reacţiilor anafilactice pe care le provoacă.

Medicamentele constituie astăzi cauzele majore ale reacţiilor anafilactice, ele fiind în acelaşi timp de o mare varietate. Cu o jumătate de secol în urmă, şocul anafilactic era determinat aproape exclusiv de seroterapie.

Progresele terapeutice din ultimele decenii, ameliorarea calităţii medicamentelor şi diversificarea lor continuă, uşurinţa de a le procura etc. au favorizat un mare consum şi chiar un abuz de medicamente, consum care atingea, de exemplu în Franţa, cu cîţiva ani în urmă, 400 tone zilnic.



Scanned with OKEN Scanner

Alergia la penicilină deţine frecvenţa maximă, de circa 50% din cazurile de sensibilizare la medicamente. După J. W. Smith apar reacţii alergice la 7,8% din bolnavii spitalizaţi şi trataţi cu penicilină. Keefer observa 337 de accidente (11%) la un total de 300 bolnavi trataţi cu streptomicină.

În genere, se apreciază că aproximativ 25% din totalul reacţiilor alergice la antibiotice au fost stări de şoc anafilactic, restul de 75% fiind manifestări diverse (edem Quincke, astm, eczemă etc.).

Capacitatea de sensibilizare a medicamentului este condiţionată de structura sa chimică, de produşii de metabolism, de potenţialul de cuplare cu proteinele organismului, de modalitatea de pătrundere şi de circulaţie în organism.

Astfel, unele grupări chimice (fenil, pirol) conferă medicamentului respectiv putere sensibilizantă deosebită. Pe de altă parte, aşa cum au susţinut încă din 1961 Samter şi Berry, nu rareori produşi rezultaţi din metabolismul medicamentului în organism sînt mai alergenici decît produşii primari, un exemplu convingător în acest sens constituindu-l produşii rezultaţi din metabolismul penicilinei.

Conjugarea medicamentului, a substanţei simple, micromoleculare sau a haptenei, cu o proteină determină ca acesta să devină alergen, unii autori susţinînd că proteina întăreşte uneori acţiunea alergizantă a medicamentului.

În determinarea şocului anafilactic calea de pătrundere a medicamentului are o importanţă hotărîtoare. În peste 90% din cazuri de şoc anafilactic la medicamente, farmacalergenul a fost administrat parenteral.

Medicamente precum penicilina şi aspirina, administrate chiar pe cale orală, pot constitui un mare risc la bolnavii sensibilizaţi.

Referitor la circulaţia farmacalergenului în organism, aceasta se face atît prin complexul antigenic aflat în plasmă, cît şi prin celulele sanguine de care se leagă acest complex, limfocitele părînd a avea rolul vehiculant cel mai important. Medicamentele pot folosi una sau ambele căi amintite. În ce priveşte medicamente ca benzil-penicilina, aceasta se ataşează de suprafaţa hematiilor, iar sedormidul, chinina, chinidina se fixează ca heptene pe trombocite, formînd împreună un sistem antigenic.

Cît priveşte frecvenţa diverselor medicamente în producerea şocului anafilactic, trebuie să arătăm că penicilina, urmată de streptomicină, reprezintă la noi agenţii cu rol etiologic dominant în declanşarea reacţiilor anafilactice. Ele se întîlnesc adesea ca factori etiologici ai şocului anafilactic, fie izolaţi (38 cazuri la penicilină, 12 cazuri la streptomicină), fie în asociere (38 cazuri) (statistica lui E. Seropian).

Aşa cum reiese din statistica aceluiaşi autor, care a studiat în perioada 1958—1972, 192 şocuri anafilactice la 121 persoane, dintre celelalte medicamente declanşatoare de şoc anafilactic, merită a fi reţinute unele vitamine (B_1, B_6, B_{12}) (15 cazuri), novocaina (11 cazuri), unele analgetice precum: aspirina (12 cazuri), piramidonul (12 cazuri), Algocalminul (6 cazuri) şi ACTH (7 cazuri).

Identificarea medicamentului în cauză este uneori dificilă şi necesită studii atente.

Vom trece acum în revistă cele mai importante grupe de medicamente ce induc şocul anafilactic.

Scanned with OKEN Scanner

Penicilina şi derivaţii săi. Reacţia anafilactică sistemică se observă în practica medicală dermatovenerologică mai ales după penicilină. Welsch arată că 88% din cazurile letale de şoc anafilactic sînt datorate penicilinei.

Din alte cercetări recente (Idse, Guthe, Willcox, De Week) reiese că frecvenţa reacţiilor de diferite tipuri la bolnavii trataţi cu penicilină este de circa 1% în clinicile de boli venerice şi în alte servicii în care se utilizează larg terapia penicilinică. Riscul unei reacţii acute explozive, anafilactice, este de 1—4/10 000, iar al unei reacţii fatale de circa 2/100 000 dintre cazurile tratate cu penicilină.

Aşa cum am mai amintit, P. Hanashiro şi colab. subliniau că, după estimări curente, în U.S.A., reacţiile fatale numai la penicilină se ridică la 100—300 cazuri anual. Idse şi colab., analizînd 151 de cazuri mortale prin şoc anafilactic la penicilină, semnalate în literatura medicală între 1951—1965, au constatat că în 38 de cazuri exista un istoric evident de sensibilizare la acest antibiotic, iar în 74 de cazuri nu existau nici un fel de antecedente de sensibilizare. O mare proporţie dintre cei care au murit după administrarea de penicilină au avut în antecedente şi alte manifestări alergice, în special astm, şi ca atare un teren atopic.

Administrarea parenterală rămîne calea cea mai frecventă de utilizare a penicilinei care induce reacţia anafilactică. Reacţii de acest gen mai pot apărea după administrare orală, inhalaţie şi testare cutanată. Sînt dovezi imunologice că există grade variate de reacţii încrucişate între diferite preparate de penicilină. Trebuie avut în vedere că un bolnav care a avut o manifestare alergică la penicilină G este sensibil şi la alte peniciline, atît naturale, cît şi sintetice. Publicaţii recente au semnalat reacţii încrucişate în grupul cefalosporinelor.

În legătură cu cele arătate mai sus, trebuie să semnalăm că penicilina şi omologii săi sînt folosiţi adesea nejustificat şi fără prea multă discriminare. Pe această linie amintim că Rosenthal, analizînd 30 de cazuri de şoc anafilactic mortal prin penicilină observate la New-York la persoane sensibilizate anterior, a ajuns la concluzia surprinzătoare că bolile de care sufereau aceştia îndreptăţeau numai în 12 cazuri utilizarea penicilinei. Mai mult decît atît, el considera că în 5 cazuri administrarea penicilinei era de-a dreptul neindicată, unul din bolnavi neavînd decît o luxaţie a unui deget la picior.

În asemenea situaţii, este inacceptabil ca medicamentul să fie administrat fără indicaţia corespunzătoare. Cei mai mulţi pacienţi cu antecedente alergice la penicilină pot fi trataţi eficace cu un antibiotic diferit structural, neantigenic. Sînt însă şi cazuri cînd penicilina este absolut indicată sau situaţii speciale cînd dozele necesare dintr-un alt antibiotic ar fi toxice.

În asemenea cazuri testele şi probele de determinare a sensibilizării şi riscului la reacţii la penicilină sînt într-o anumită măsură utile.

În ultimii 10—15 ani s-a făcut un mare progres în cercetările imunologice legate de alergia la penicilină. Astfel, s-a observat că anumiţi produşi de degradare ai penicilinei constituie determinanţii antigenici responsabili de fenomenul de sensibilizare: a) acidul penicilienic; b) acidul peniciloic; c) acidul penamoldic. Aceşti produşi funcţionează ca haptene. Ei au o mare capacitate de a se lega *in vivo* de proteinele plasmatice şi tisulare, prin legături covalente ireversibile, dînd naştere la antigene puternice. Aceşti alergeni pot induce

Scanned with OKEN Scanner

reacţii de tip imun fără manifestări clinice, limitate numai la producerea de anticorpi circulanţi sau dau naştere la reacţii de sensibilizare cu manifestări clinice de diferite tipuri.

Studii sistematice asupra moleculei de penicilină au arătat că dintre haptenele sale alergizante, metabolitul peniciloil este principalul determinant antigenic, responsabil de fenomenul de sensibilizare. Sensibilizarea la determinantul antigenic major, cel mai comun, este asociată cu o reacţie pozitivă imediată a pielii la peniciloil polilizină.

În ce priveşte bolnavii care dezvoltă reacţii explozive acute, desigur rare, dar foarte grave, ei par a fi sensibilizaţi la alţi produşi de degradare, decît la determinantul antigenic major arătat, deoarece testele care folosesc soluţii de penicilină sînt de obicei pozitive la aceşti pacienţi, în timp ce testele cu peniciloil polilizină pot fi negative. În acest sens a fost preparată o soluţie de testare mult mai utilă prin adăugarea unora dintre aceşti metaboliţi ai penicilinei, realizîndu-se astfel o mixtură determinantă minoră.

Deosebita utilitate a testelor cutanate efectuate cu această „mixtură determinantă minoră" în selectarea persoanelor cu risc mare la reacţii la penicilină a fost frumos demonstrată de cercetările lui Voss, Redmond şi Levine. Aceşti autori au observat că din cei 80 de pacienţi cu antecedente alergice la penicilină studiaţi, 68 au avut teste negative la această soluţie. Administrîndu-li-se din nou penicilină, cei 68 de bolnavi negativi nu au prezentat decît o reacţie întîrziată la antibiotic.

În ce priveşte valoarea testelor cutanate la penicilină pentru determinarea unui eventual risc de reacţie anafilactică, putem spune că această valoare este relativă, dar ele pot fi considerate utile şi orientative atunci cînd sînt interpretate în strînsă colaborare cu rezultatele metodelor *in vitro* şi mai ales cu datele anamnestice.

În cursul testărilor, trebuie avute în vedere şi unele riscuri pe care acestea le prezintă.

În cazul alergiei la penicilină, se apreciază că un test cutanat cu o cantitate minimă de alergen este cu siguranţă mai puţin periculos decît administrarea oarbă a tratamentului cu penicilină. Aplicarea sistematică a testărilor a redus reacţiile la penicilină, inclusiv incidenţa şocului anafilactic, în special în cazul folosirii unui alergen de calitate (P.P.L. — Peniciloyl Polilizin). Acesta a dat reacţii pozitive specifice în 62% din cazurile de sensibilizare spre deosebire de B.P.N. (Benzilpenicilina) la care reacţiile pozitive în aceleaşi cazuri au fost constatate numai la 27% din pacienţi.

De Week şi colab. arată că, în practică, testarea sistematică pentru toţi bolnavii ar necesita crearea unui centru de investigaţii imunologice. Acelaşi autor redă următorul tabel privind incidenţa testelor cutanate pozitive la P.P.L. în funcţie de forma clinică a reacţiei alergice la penicilină.

Forma clinică	Nr. cazuri	Test cutanat pozitiv
Şoc anafilactic	12	57%
Urticarie acută	17	88%
Manifestări asemănătoare bolii serului	23	90%
Urticarie cronică	11	90%

Scanned with OKEN Scanner

În condiţiile amintite, testele cutanate la penicilină pot fi de un real ajutor în alegerea celei mai bune şi tolerate antibioterapii; ele nu pot însă înlocui raţionamentul şi observaţia clinică.

Unele rezerve avem şi faţă de practicarea testului de rutină la o populaţie neselectată. Controversele în legătură cu utilizarea testelor la metaboliţii penicilinei au restrîns investigaţiile ce utilizează Peniciloil polilizin şi „mixtura determinantă minoră".

În testările cutanate de rutină se foloseşte penicilină în diluţie de 1 000 U.I./ml, injectîndu-se i.d. 0,01 ml la nivelul antebraţului. Testarea intracutanată trebuie precedată de o cutireacţie. Rezultatele acestor teste pot ajuta la determinarea riscului de reacţie sistemică, ce poate apărea în condiţii neobişnuite, cînd penicilina trebuie folosită pentru tratamentul pacienţilor cu antecedente de alergie la acest antibiotic. Riscul practicării testelor cutanate a dus la dezvoltarea a diverse tehnici *in vitro* (T.T.L., hemaglutinări la penicilină etc.), dintre care este util în special T.T.L., deşi mai greu de efectuat în condiţiile unui laborator obişnuit.

În concluzie, se poate spune că deşi în ultimii zece ani s-au acumulat foarte multe date şi s-au făcut însemnate progrese, atît în ce priveşte penicilina, cît şi produşii săi de degradare, nu s-a ajuns la păreri unanime şi nu s-a putut face o standardizare a antigenelor şi a metodelor de investigare.

Reacţiile anafilactice la penicilină nu pot fi precis prevăzute şi eliminate, fapt pentru care fiecare medic trebuie să fie pregătit pentru aplicarea unei terapii imediate şi cît mai eficiente în cazul unei eventuale reacţii anafilactice la acest antibiotic.

Socotim instructiv a reda mai jos două observaţii clinice, prezente şi în teza de doctorat a dr. Fl. Şerbănescu, de şoc anafilactic fatal la penicilină, singurele cazuri letale de altfel observate în Clinica I Dermatovenerologică în ultimele două decenii.

Bolnavul C. M., în vîrstă de 28 ani, internat în noiembrie 1966 pentru sifilis secundar, face un şoc anafilactic supraacut fatal la penicilină cristalină.

A. P.: colită, nevroză. Bolnavul a făcut tratament cu antibiotice cu ani în urmă, pe care l-a suportat bine.

Istoric. Pînă în ziua de 1 decembrie 1966, bolnavul suportase perfect 9 600 000 U.I. penicilină cristalină. În seara zilei de 2 decembrie, are discuţii violente cu soţia sa, internată şi ea în Clinică. La 3 decembrie ora 0,20, i se administrează 200 000 U.I. penicilină cristalină. La 2 minute după injecţie (făcută în salon, în pat) bolnavul simte o lipsă de aer, se înăbuşe, încearcă să iasă din salon, îşi pierde cunoştinţa şi cade în uşa salonului. În aceeaşi clipă are incontinenţă urinară, prăbuşire tensională, pierderea pulsului, transpiraţii reci. Medicul de gardă soseşte la cîteva minute şi constată moartea clinică a bolnavului.

Toate încercările de readucere la viaţă au fost inutile. La necropsie s-a constatat o congestie a tuturor organelor interne. Nu s-au găsit leziuni deosebite.

Testul prin scarificare şi IDR făcute acestui bolnav la începutul tratamentului au fost negative.

Bolnavul M. N., de 48 ani, s-a prezentat la ambulatorul Clinicii pentru seria a doua de tratament antiluetic cu penicilină retard. După prima injecţie, bolnavul a făcut un şoc anafilactic supraacut, fatal.

A. P.: Bolnavul făcuse o primă serie şi suportase foarte bine penicilina.

Istoric. Lucrînd la o întreprindere din apropierea Clinicii, în pauza de masă, bolnavul aleargă la serviciul ambulator spre a-şi începe tratamentul.

Din afirmaţiile sorei care i-a făcut injecţia de Moldamin, a reieşit că bolnavul se afla într-o stare de oboseală psihică şi fizică. La 2—3 minute după administrarea antibioticului, bolnavul s-a ridicat de pe canapea, acuzînd lipsă de aer, şi-a pierdut imediat cunoştinţa şi a

Scanned with OKEN Scanner

căzut. Medicul de gardă, chemat de urgență și sosit după 4—5 minute de la declanșarea șocului, constată moartea bolnavului, încercările de readucere la viață rămînînd fără succes. La necropsie s-au constatat aceleași modificări nespecifice în organe.

În concluzie, se remarcă faptul că la amîndoi bolnavii cu accidente letale șocul s-a declanșat la un interval extrem de scurt după injecție 1—3 minute, simptomele au evoluat exploziv, supraacut, iar intervenția medicului, deși numai la cîteva minute după declanșarea șocului, nu a putut fi eficientă. Reacția imunologică alergen-anticorp s-a desfășurat și pe fondul unei stări neuropsihice de tensiune, care a favorizat intensitatea manifestărilor.

Medicamentele antalgice și antitermice sînt semnalate adesea ca agenți etiologici ai șocului anafilactic. E. Seropian relevă faptul că 15% din cazurile de șoc anafilactic studiate de el au fost induse de aspirină, piramidon, Algocalmin.

Există totuși și autori care afirmă că șocul provocat de aspirină sau derivații pirazolonici (amidopirină, fenacetină etc.) se produce prin mecanism neimunologic, anafilactoid.

Anestezicele locale, larg răspîndite actualmente (nevocaină, stovaină, larocaină, ortoformil, tetracain), pot genera și ele adesea șoc. Anestezicele locale fără reacție încrucișată cu primele (xilocaina, percaina, cocaina, apoestezin, alipin) dau rar sensibilizare și se pot substitui acestora.

Produsele iodate de contrast, administrate i.v. pentru urografie etc., pot produce frecvent reacții sistemice. În consecință, se recomandă evitarea acestor investigații, atunci cînd ele nu sînt strict obligatorii, testarea orientativă prealabilă la produsele respective, și existența unei truse de urgență la îndemîna medicului.

Mecanismul șocului la aceste ultime trei grupe de medicamente pare a fi adesea neimunologic.

Și în șocul plurimedicamentos, întîlnit mai frecvent la femei adulte cu stări nevrotice, este vorba de o variantă a șocului anafilactic. În asemenea cazuri, șocul se declanșează brutal, chiar de la prima administrare, la numeroase și variate medicamente, unele cu potențial declanșator recunoscut, altele mai rar întîlnite în etiologia șocului.

În condițiile șocului plurimedicamentos, la un același bolnav, unele medicamente pot interveni prin mecanism alergic, altele pe cale neimunologică. Testele și anamneza permit verificarea mecanismelor.

Noi am studiat un caz de șoc anafilactic asociat cu manifestări cutaneomucoase encefalitice și genitale, la o femeie, pe un teren atopic, decl anșat de numeroase medicamente, dintre care unele intervin prin mecanism imunologic, altele neimunologic (teste pozitive la unele și negative la altele).

ACTH și corticoizii. O atenție deosebită merită reacțiile anafilactice la ACTH și corticoizi, medicamente folosite pentru combaterea manifestărilor alergice.

Pînă în 1964, Rosenblum citează 65 de reacții anafilactice la ACTH, dintre care două decese.

Seropian a întîlnit în cazuistica sa 7 șocuri anafilactice la ACTH.

Preparatele naturale, chiar purificate, inclusiv cele de ACTH uman, dau reacții alergice și teste cutanate pozitive. Introducerea ACTH sintetic a

Scanned with OKEN Scanner

diminuat mult frecvenţa acestora. Astfel, după Synacthen, testele cutanate pozitive şi reacţiile alergice sînt cu totul excepţionale.

Accidentele alergice la ACTH natural au fost atribuite mai ales proteinelor din compoziţia preparatelor hormonale. În consecinţă, se recomandă practicarea IDR la ACTH natural şi la substituenţii acestuia la bolnavii sensibilizaţi.

Rolul impurităţilor a fost evidenţiat şi în reacţiile alergice din cursul terapiei cu glicocorticoizi. Lockey şi Choffe citează apariţia manifestărilor de urticarie, sau de astm după administrarea de Decadron, Prednisolon etc., datorate tartrazinei, pulbere de alanină folosită ca agent colorant al acestor preparate.

În sensibilizările apărute după aplicarea topicelor cortizonice, Schorr incriminează parabenul folosit la prepararea cremelor cu astfel de produse.

În concluzie, reacţiile alergice din cursul corticoterapiei nu par a fi provocate de steroizi, ci de impurităţile administrate odată cu hormonii.

Alte medicaţii hormonale întîlnite în declanşarea manifestărilor anafilactice sînt extractele retrohipofizare, glanduitrina, epifizan, hormoni genitali, precum progesteronul, sintofolinul. Reacţiile sînt mai rare după insulina purificată.

Extractele antigenice pentru testarea sensibilităţii pielii şi pentru terapia desensibilizantă. Una dintre cele mai importante probleme pentru medicul care administrează un extract alergic este posibilitatea declanşării unei reacţii sistemice anafilactice.

Accidente de tipul şocului anafilactic sau al unor simptome sau fragmente de şoc anafilactic, cum se mai spune, pot apărea la bolnavii alergici în cursul diverselor testări şi investigări alergologice şi a tratamentului desensibilizant specific. Din 121 pacienţi studiaţi de E. Seropian, la 6 persoane reacţiile anafilactice au apărut consecutiv testărilor cutanate şi la alte două în urma hiposensibilizării (extract polenic şi penicilină). Aceste accidente pot apărea imediat după injecţie, dar de cele mai multe ori ele se manifestă la 15—20 de minute, uneori chiar după o oră. Cele mai primejdioase antigene sînt unele pneumalergene şi în special polenurile, apoi lactalbumina, ovalbumina, serurile străine, penicilina, extractele de insecte. Reacţiile anafilactice pot surveni accidental, din diferite motive, printre care administrarea unei doze nepotrivite sau injectarea intravenoasă a extractului. Ca urmare, pacienţii trebuie să fie ţinuţi sub observaţie minimum 20 de minute după injecţie.

Testele epicutane pot provoca reacţii locale sau, prin resorbţia substanţei în cauză, reacţii de focar, care nu sînt periculoase dacă s-a respectat concentraţia limită.

În cazul unei substanţe necunoscute, se folosesc diluţii mari, de exemplu: 1/1 000, 1/10 000.

Cutireacţiile şi intradermoreacţiile. Înaintea oricărei intradermoreacţii este de recomandat un test de scarificare, care este mai puţin periculos la un pacient cu sensibilizare intensă, avînd în vedere că în aceste condiţii IDR poate declanşa o reacţie de sistem. Aceste teste se vor face întotdeauna pe faţa internă a antebraţului, în porţiunea distală, unde se poate practica, la nevoie, o stază cu încetinirea resorbţiei antigenului, prin aplicarea unui garou şi injectarea locală de epinefrină, dacă se produce o reacţie locală semnificativă.

Scanned with OKEN Scanner

Este prudent ca testările la polen, lactalbumină, ou, să nu se facă pe cale intradermică. De asemenea, trebuie acordată multă atenţie IDR la penicilină cristalină.

Încărcarea orală cu medicamente. În cazurile de sensibilizare la medicamente precis cunoscute, proba este contraindicată deoarece expune pacientul la un şoc anafilactic, trombocitopenic etc.

După o manifestare de intoleranţă la anumite medicamente, alte încercări cu medicamente cunoscute pot deveni periculoase. Indicele leucopenic, indicele trombocitopenic, provocate după analgezice, somnifere, sînt semnificative dar cercetarea lor poate fi periculoasă.

Testul de inhalaţie la astmatici nu poate fi efectuat decît cu mari precauţii şi cu soluţii slabe de antigen şi avînd la dispoziţie adrenalină, corticoizi, mijloace de intubaţie etc.

În cazul unei reacţii, inhalarea de Aludrin sau Alupent dă ameliorări rapide.

Accidente produse de hiposensibilizările specifice. Hiposensibilizarea specifică, care se face în special cu inhalante, poate determina reacţii locale, focale şi generale. Riscul unei reacţii generale este prezent în permanenţă. Acest risc creşte desigur la doze mari, în cazul unui titru mare al anticorpilor sensibilizanţi, în condiţiile prezenţei antigenului în mediul ambiant al bolnavului şi, mai ales; în cazul în care alergenul a fost introdus în mod accidental intravascular. Reacţiile generale pot apărea la 2—3 minute pînă la 15—20 de minute de la administrarea produsului şi pot progresa pînă la starea de şoc, fapt pentru care, după injecţie, este necesară reţinerea pacientului în cabinet sub supraveghere medicală timp de 15—20 minute.

Reacţiile anafilactice sînt cu atît mai grave cu cît apar mai aproape după injecţie. În aceste condiţii, putem întîlni: o stare de nelinişte, paloare, bradicardie, scădere tensională, greaţă, dispnee, cianoză, colaps, edem pulmonar acut, faţă de care trebuie luate măsurile terapeutice de urgenţă cuvenite.

Reacţiile sistemice au fost constatate în Clinica de alergie din Copenhaga în proporţie de 10—20 la 100 000—150 000 injecţii pe an.

Accidentele mortale, deşi semnalate, sînt relativ rare comparativ cu marele număr al bolnavilor trataţi. În aceste cazuri, reacţia sistemică are un debut de şoc foarte grav, cu evoluţie extrem de rapidă, în cîteva minute spre exitus, evoluţia precipitată nepermiţînd o intervenţie terapeutică eficace.

Accidentele anafilactice pot fi determinate, uneori, de starea de hipersensibilitate foarte ridicată, alteori cauza lor rezidă în greşeli de tehnică, precum: pătrunderea alergenului într-un mic vas, supradozarea, schimbarea accidentală a concentraţiei sau ritmul prea rapid de administrare. Trebuie, de asemenea, avut grijă ca tratamentul hiposensibilizant să nu fie aplicat în timpul menstruaţiei, la gravide, şi în boli febrile.

În cazurile în care extractele alergenice determină reacţii locale intense, chiar dacă mărirea dozelor se face cu prudenţă, se recomandă ca măsuri eficace de prevenire a accidentelor: administrarea cu o jumătate de oră înaintea injecţiei a unui antihistaminic de sinteză cu acţiune rapidă, şi, uneori, asocierea de adrenalină 0,2 ml din diluţia $1^0/_{00}$ la extractul alergenic. În cazul unor reacţii locale sau generale mai uşoare, intervalele între injecţii se măresc (8—10 zile) şi dozele nu se mai cresc.

Scanned with OKEN Scanner

În caz de accidente, tratamentul va fi adaptat gravităţii lor. E. Seropian recomandă în accidentele uşoare administrarea *per os* de corticoizi şi antihistaminice. În accidentele mai grave, este nevoie de injectarea subcutanată de adrenalină 1/4 mg, Romergan i. m., Hemisuccinat de hidrocortizon 50 mg i. v. Cînd eficienţa tratamentului întîrzie, bolnavul trebuie să beneficieze de oxigenoterapie şi perfuzie cu noradrenalină.

Serurile şi vaccinurile. Accidentele după seruri au o frecvenţă de 14—16% după injectare sau reinjectare şi îmbracă fie forma şocului anafilactic, fie a bolii serului, cu apariţia între zilele a 4-a — a 17-a.

Reacţiile alergice după vaccinuri sînt mai rare, fiind determinate de proteinele mediului de cultură, de antibiotice.

Antiseruri heterologe. Înainte de introducerea penicilinei, antiserurile preparate cu ser de cal erau cea mai frecventă cauză a anafilaxiei. Aceste imunoseruri se administrează profilactic în cazurile de tetanos, difterie, rabie, botulism, gangrenă gazoasă, muşcătură de şarpe.

Apariţia unei anafilaxii serice rapid letale la om a fost observată de către Park de două ori după administrarea de 50 000 unităţi de ser antidifteric. Reacţiile anafilactice la imunoseruri nu sînt frecvente. În Anglia, de exemplu, frecvenţa acestei reacţii după anatoxina tetanică pregătită pe cal a fost estimată la 1/500 000 injecţii.

În 1967, Bianchini a publicat analiza a 146 de cazuri de şoc anafilactic, dintre care 8 pacienţi făcuseră aceste reacţii după imunoseruri, în unele cazuri în urma testării cu ser diluat. Reacţia anafilactică la imunoseruri se însoţeşte de regulă de o erupţie urticariană. În afara reacţiilor anafilactice sistemice, o formă oarecare de sensibilizare se întîlneşte adesea la persoanele care primesc a doua injecţie de imunoser heterolog (boala serului etc.). Înaintea administrării oricărui ser antitoxic heterolog, pentru investigarea sensibilizării bolnavului se fac cutireacţii, începîndu-se cu diluţia 1/100 din imunoserul respectiv în ser fiziologic. Dacă testul este negativ, se face IDR cu 0,1—0,2 ml ser din aceeaşi diluţie de ser antitoxic. În condiţiile de toleranţă bună, după o oră se continuă cu 0,5 ml i. m., iar după încă o oră restul serului (skeptoanafilaxia după Besredeka).

Eventual, dacă se consideră necesar, înainte de terapia cu ser se administrează 50 mg Hemisuccinat de prednisolon i.v.

Vaccinuri. Reacţiile sistemice după imunizarea activă sînt rare. S-au semnalat asemenea manifestări după: toxoid tetanic, vaccin pertussis, tific etc. O subliniere deosebită merită vaccinurile pregătite pe ou embrionat pentru rujeolă, rubeolă, antigripal, antirabic, febră galbenă, deoarece după asemenea vaccinuri au fost descrise reacţii grave, dintre care unele chiar mortale. Astfel de reacţii apar la copii sensibilizaţi pe cale orală faţă de ovalbumină şi imunizaţi ulterior cu un vaccin de acest tip, „aviarizat", care conţine uroproteine, fiind preparat pe ou de găină embrionat.

O grijă cu totul deosebită trebuie avută pentru ca vaccinul şi respectiv ovoproteina să nu pătrundă într-un vas sanguin, căci riscul unei evoluţii letale este în asemenea cazuri mult mai mare.

În ce priveşte toleranţa vaccinurilor „aviarizate", cercetătorii americani Meller şi Meltzer au enunţat o idee încurajatoare, afirmînd că orice pacient,

Scanned with OKEN Scanner

care în perioada vaccinării este capabil să mănînce ou, poate fi vaccinat fără risc.

Se poate întîmpla însă ca şi un bolnav care a prezentat o reacţie severă la ingestia de ou să tolereze astfel de vaccinuri. Astfel Kamin şi colab. au observat o bună toleranţă la 11 copii ce prezentau teste pozitive la ou, toţi aceşti copii avînd şi reacţii alergice în antecedente după ingestia de ou, trei chiar reacţii anafilactice sistemice. Kamin consideră că toleranţa la vaccinuri este legată de o bună purificare şi de înlăturarea antigenelor reziduale de ou din vaccin.

Alimentele. Reacţiile anafilactice la alimente sînt rare. Unele alimente determină reacţii sistemice al căror diagnostic se poate face în mod obişnuit cu uşurinţă.

Alimentele cunoscute ca fiind capabile a determina stări anafilactice sînt: ouăle, diverse specii de peşte marin, nucile, fasolea, laptele, crevetele. Ocazional reacţia poate să apară după ingestia unui aliment care nu este suspectat nici de medic, nici de pacient.

Investigarea atentă a pacienţilor cu reacţii anafilactice de etiologie nesigură evidenţiază într-un număr apreciabil intervenţia factorilor alimentari.

Astfel Galbert şi colab. au găsit într-un singur an 15 pacienţi care au prezentat reacţii anafilactice severe după ingestia unui aliment — potenţial fatale cu manifestări cutanate, respiratorii, hipotensive — , opt dintre ei avînd recidive după ingestia accidentală a alergenului (fasole, cartofi, lapte, nuci de Brazilia). La 10 din 12 pacienţi testaţi, reacţia cutanată a fost pozitivă. Trebuie spus că sensibilizarea este uneori atît de intensă încît însăşi testarea cutanată poate declanşa o reacţie sistemică. Hiposensibilizarea este inactivă şi nu trebuie utilizată în tratamentul acestor bolnavi. Trebuie să se excludă alimentul respectiv din alimentaţie, ceea ce este uneori destul de complicat. Fierberea şi celelalte procese de preparare pot adesea altera antigenitatea alimentului într-o măsură suficientă pentru a preveni reacţia.

Sensibilizările la ou, la ovalbumină şi la gălbenuşul de ou, sînt posibile nu numai la copii, ci şi la adulţi, unde îmbracă uneori forma unor sindroame atopice complexe, a unor reacţii anafilactice grave, polinevroze ca aspect clinic, fapt care pledează pentru marele potenţial alergizant al acestui reactogen în condiţiile existenţei unei predispoziţii ereditare spre manifestări alergice.

Înţepăturile de insecte. Înţepăturile himenopterelor aculeate (grup în care intră: albinele, viespile etc., şi care poartă un ac veninos la extremitatea abdomenului), pot provoca, la persoanele sensibilizate, apariţia, după injectarea antigenelor străine conţinute în venin, a unor accidente grave, între care şi reacţii anafilactice severe, uneori fatale.

Într-adevăr, aşa cum arată J. B. Lyon, reacţiile alergice sistemice la înţepăturile himenopterelor aculeate, pot juca un rol incomparabil mai important, în cazurile de moarte, faţă de cele datorite efectului toxic al veninului propriu-zis.

În literatura medicală s-au publicat numeroase cazuri de decese după înţepăturile de viespi şi albine. Astfel, în S.U.A., Barnard relatează 50 de cazuri mortale după înţepăturile acestor insecte, pe o perioadă de 10 ani. Într-unul din cazuri, autorul relevă că decesul a survenit după 15 minute, în

Scanned with OKEN Scanner

5 cazuri după 30 de minute şi la peste 50% din cazuri înainte de 6 ore şi cel mai adesea în urma unei singure înţepături.

Studiul necropsic al cazurilor în chestiune remarcă frecvenţa leziunilor respiratorii vasculare, ca şi interesarea sistemului nervos central. Rapiditatea cu care a survenit moartea victimelor era direct proporţională cu intensitatea şi gravitatea leziunilor.

În ce priveşte gravitatea şocului anafilactic, amintim aproape ca o regulă, că, cu cît simptomele se instalează mai rapid, cu atît este de prevăzut o reacţie mai severă. Este de remarcat că înţepăturile la faţă şi cap provoacă efecte mai grave. Foarte rar s-a semnalat însă şi apariţia unor reacţii sistemice, uneori fatale, la trei zile de la înţepătura insectei (Barnard), fapt ce implică o supraveghere atentă, corespunzătoare, la cei sensibilizaţi. Desigur, problema accidentelor grave provocate de înţepături de himenoptere aculeate prezintă numeroase aspecte, pe care le vom dezvolta mai pe larg la capitolul privitor la înţepături de insecte, muşcături de şerpi şi alte animale.

Şocul anafilactic prin ruptura unui chist hidatic. Eliberarea masivă de antigene dintr-un chist hidatic printr-o puncţie a chistului sau o intervenţie chirurgicală, cu ruperea spontană a acestuia, la un individ sensibilizat, poate determina o reacţie anafilactică cu eritem, prurit, urticarie, febră, cianoză, dispnee, dureri abdominale, vomă, diaree şi sincopă.

Alergia fizică. În cursul unei alergii fizice, de exemplu al unei urticarii la rece, pot apărea manifestări clinice asemănătoare unei anafilaxii determinate de eliberarea masivă de histamină.

Cînd un pacient cu sensibilizare la frig este imersionat în apă rece în mod brusc, poate apărea o urticarie *a frigore* generalizată, ce se poate însoţi de cefalee, greaţă, vomă, artralgii, tumefieri articulare, mialgii, frisoane, unele semne generale precum tahicardie, prăbuşirea tensiunii arteriale, stare de sincopă, pierderea cunoştinţei, care prezintă un mare pericol de înec întrucît survine în timpul îmbăierii sau al înotului în ape mari. În legătură cu acest gen de manifestări grave, G. Lartique distinge:

1. *Hidroşocurile*, care se caracterizează printr-o senzaţie de constricţie toracică, tahicardie, greaţă, cefalee, frisoane şi o stare subsincopală, fără pierderea cunoştinţei. Aceste stări ar fi datorate unei proaste adaptări a centrilor cardiorespiratori, termoreglatori sau vasomotori. Într-un număr de cazuri aceste manifestări ar fi alergice şi atunci se întovărăşesc de manifestări cutanate urticariene.

2. *Hidrocuţia*, cu pierderea cunoştinţei, starea sincopală traducînd-o neadaptarea brutală la o agresiune neurovegetativă prea intensă. În 20% din aceste cazuri se asociază erupţii urticariene, care relevă un mecanism alergic.

În asemenea cazuri, există un mare risc de moarte bruscă în apă.

La pacienţii cu acest tip de manifestări, nu trebuie pierdute din vedere starea de colaps vascular ce se instalează şi uneori edemele ce pot apărea la nivelul a diverse organe interne şi chiar în creier, cu fenomene de compresiune.

Ca tratament, în asemenea cazuri se recomandă simpaticomimetice, corticoizi (Hemisuccinat de hidrocortizon i.v. 100—300 mg). În cazul manifestărilor de compresiune intracraniană se vor lua măsuri de diminuare a lichidului,

Scanned with OKEN Scanner

de scădere a edemului de la acest nivel, făcîndu-se perfuzii cu Sorbitol sau Manitol 250 ml 1/2—3/4 oră; de asemenea se recomandă Lasix etc.

Sensibilizarea la lumină. Pacienţii cu sensibilizare la lumină pot face manifestări locale sau sistemice, mergînd pînă la şocul anafilactic. Cel mai comun sensibilizator este lumina cu lungimea de undă între 2 850—3 000 de Ângstrômi. În cazuri mai rare, apar sensibilizări la lumina cu lungimea de undă de 4 000—5 000 Å.

Terapeutica şocului anafilactic

Şocul anafilactic, reacţie alergică sistemică de cea mai mare gravitate, cu debut şi evoluţie rapidă, reprezintă una din manifestările clinice în care responsabilitatea medicului este direct şi în cel mai înalt grad angajată şi care necesită un tratament de maximă urgenţă şi eficienţă pentru salvarea bolnavului.

Cunoaşterea semnelor timpurii ale reacţiei anafilactice este de cea mai mare utilitate pentru medic ca şi pentru bolnav, deoarece administrarea tratamentului din timp joacă un rol vital în prognosticul şocului. Medicul va trebui să aibă la dispoziţie întotdeauna echipamentul şi medicamentele necesare pentru terapia de urgenţă a reacţiei anafilactice. Materialele de bază necesare depind de locul şi condiţiile în care se practică asistenţa medicală a pacientului. Un medic care lucrează într-o unitate sanitară la zeci de kilometri distanţă de cel mai apropiat spital, sau un bolnav alergic predispus a face asemenea reacţii, au nevoie mult mai mare de un echipament şi o medicaţie cît mai completă şi adecvată decît medicul practician dintr-un centru spitalicesc, unde condiţiile unei terapii de urgenţă se pot organiza rapid.

Principiile de bază ale terapiei şocului anafilactic trebuie să ţină seama îndeaproape de patogenia acestei reacţii.

Este cunoscut că în cursul reacţiei sistemice anafilactice se eliberează mari cantităţi de mediatori biochimici şi în primul rînd de histamină, apoi SRSA, kinine, fracţiuni activate ale sistemului complementar — anafilatoxina, care produc vasodilataţie generală, permeabilitate vasculară, urticarie, edem glotic şi subglotic. Aceste modificări fiziopatologice pot da hipotensiune arterială şi colaps vascular, obstrucţia căilor respiratorii superioare şi inferioare, hiperperistaltismul care conduce la vomă.

Terapia şocului anafilactic se va axa pe următoarele mari obiective terapeutice:

— combaterea şi corectarea hipotensiunii şi colapsului vascular de natură histaminică prin creşterea de urgenţă a tonusului fibrelor netede, diminuarea permeabilităţii vasculare şi prin refacerea volemiei;

— combaterea insuficienţei respiratorii acute provocate de edemul glotic şi spasmul bronhiolar;

— asigurarea oxigenării prin intubaţia orotraheală şi respiraţia cu presiune intermitent pozitivă pentru a se combate apariţia edemului pulmonar acut, anoxia şi intoxicaţia endogenă.

Scanned with OKEN Scanner

În funcţie de factorii patologici ce pot interveni în evoluţia progresivă şi gravă a stării anafilactice, această terapie se poate subîmpărţi în trei stadii:

I. Terapia imediată, care se iniţiază la pacienţii cu semne precoce de anafilaxie.

II. Terapie susţinută, de întreţinere, care se efectuează pacienţilor ce n-au răspuns la terapia imediată.

III. Terapia complicaţiilor.

Înainte de a descrie terapia adoptată fiecărui stadiu evolutiv al bolii, am vrea să amintim că atît înainte, cît şi imediat după ce s-au luat primele măsuri medicale de urgenţă, trebuie efectuat un control medical permanent şi atent asupra funcţiilor vitale: respiraţie, circulaţie (puls, tensiune arterială).

Tratamentul oricărei reacţii anafilactice trebuie individualizat după agentul etiologic implicat în determinarea manifestării respective, după calea de administrare şi, în primul rînd, după gravitatea semnelor şi simptomelor clinice ale reacţiei.

Trebuie reţinut că în cazul în care pacientul nu răspunde la tratament, se pune problema unui infarct miocardic.

Stadiul I — Terapia imediată

Toţi pacienţii cu semne incipiente de anafilaxie necesită şi beneficiază de terapia administrată imediat. Instaurarea ei promptă poate preveni situaţiile care cer un tratament susţinut de întreţinere sau terapia complicaţiilor tardive.

Se iau rapid următoarele măsuri:

1. Dacă antigenul a fost administrat prin injectare subcutanată sau i.m. la o extremitate se aplică rapid, proximal (deasupra locului unde s-a făcut injecţia) un garou, pentru a împiedica întoarcerea venoasă. Garoul poate fi ridicat atunci cînd reacţia pare să fie stăpînită sau este ridicat temporar, regulat, din 15 minute în 15 minute.

2. În această etapă, adrenalina este medicamentul de elecţie. Cu aceeaşi urgenţă se administrează 0,4—0,5 ml dintr-o soluţie de adrenalină $1^0/_{00}$, subcutanat sau i.m. în braţ, regiunea respectivă fiind masată. Ulterior, se pot administra subcutanat 1—2 fiole efedrină a 20 mg. La mare necesitate, se administrează i.v. 0,1—0,2 ml din soluţia de adrenalină $1^0/_{00}$ în ser fiziologic, lent, timp de cîteva minute, injecţie care se poate repeta dacă este cazul.

Dacă este posibil şi se apreciază ca util, se poate injecta 0,1—0,3 ml din soluţia de adrenalină $1^0/_{00}$ în acelaşi loc unde a fost injectat în prealabil şi antigenul, în scopul reducerii absorbţiei acestuia.

3. Bolnavul se instalează în decubit dorsal, cu extremităţile inferioare ridicate (poziţia Trendelenburg). Se asigură reîncălzirea moderată prin menţinerea lui într-o cameră corespunzătoare (22—25°) şi învelirea cu pături şi cearşafuri calde, eventual prin plasarea de sticle cu apă caldă la nivelul regiunilor axilare, plantare, inghinale şi pe hipocondrul drept.

Această atitudine este recomandată numai în situaţia în care bolnavul prezintă o vasoconstricţie periferică, cu extremităţile reci. Dacă el este într-o stare de hipotensiune arterială „caldă", încălzirea trebuie evitată deoarece accentuează vasoplegia periferică.

4. Asigurarea oxigenoterapiei prin sondă nazală pentru atenuarea anoxiei, consecință imediată și deseori nefastă a colapsului.

După ce s-au luat primele măsuri, se exercită un control medical atent și continuu, cercetîndu-se pulsul, tensiunea arterială, respirația. Apariția unei hipotensiuni, de origine centrală sau de origine periferică, este un semn de alarmă. Aceeași semnificație o are și perturbarea respiratorie prin edem laringian, prin bronhospasm sau prin ambele mecanisme.

Edemul căilor respiratorii superioare accentuează hipoxemia și hipercapnia, care duc la creșterea excitabilității miocardului, favorizînd apariția fibrilației ventriculare, care se poate termina prin exitus. Aceasta face cu atît mai necesară oxigenoterapia (4—6 litri/minut), administrată prin mască și, atunci cînd este necesar, chiar prin sondă endotraheală (necesită o trusă de intubație orotraheală). Drenajul postural sau aspirația mucozităților este deseori necesară pentru o oxigenoterapie eficace. La copii, este necesară aspirația anticipată a conținutului gastric, întrucît vărsăturile care însoțesc de obicei anafilaxia la această vîrstă pot provoca adesea o pneumonopatie de aspirație (sindromul Mendelsohn).

5. A. Conu recomandă combaterea dereglării sistemului neurovegetativ, factor favorizant și agravant al colapsului vascular, prin neuroleptice și tranchilizante (Clordelazin etc.).

Autori dintre cei mai autorizați indică, atunci cînd reacția nu răspunde rapid la adrenalină, administrarea unui antihistaminic i.v., de ex. Benadryl 60—80 mg, lent, timp de 3 minute (2—5 mg doza maximă/kilocorp/24 ore). Prometazin sau Romergan 100—150 mg (2—3 fiole). În reacțiile mai blînde, se administrează ca adjuvant un antihistaminic oral: Clorfenoxamină, Tavegyl, Fenistil etc. Această terapie este considerată însă de importanță secundară, adrenalina fiind principalul element terapeutic la apariția primelor semne de șoc anafilactic.

Ca dotare, pentru această primă etapă, este strict necesară următoarea trusă de urgență: un garou, seringi de 1 și 5 ml, rezervor și mască de oxigen și, la nevoie, trusă de intubație orotraheală; adrenalină sol. $1^0/_{00}$; Benadryl fiole a 50 mg/ml sau fiole de Romergan, iar pentru reacțiile mai blînde, antihistaminice în comprimate (Clorfenoxamină, Tavegyl etc.).

Stadiul II — Terapia susținută de întreținere

Dacă pacientul nu răspunde la terapia descrisă mai sus sau intră din primul moment în stare foarte gravă de șoc, cu hipotensiune foarte marcată și colaps vascular, se instalează imediat o perfuzie i.v. cu soluții macromoleculare: soluții de dextran (Dextran, Macrodex, Rheomacrodex) sau soluții de gelatină (Plasmagel, Haemaccel, Marisang). Perfuzia poate fi completată cu soluții de glucoză 10—20%, soluție de albumină 5%. Administrarea în perfuzie a acestor soluții are ca scop refacerea volumului plasmatic și menținerea tensiunii arteriale.

P. Hanashiro și colab. arată că nu atît vasodilatația este explicația hipotensiunii arteriale și a colapsului vascular, cît declinul debitului cardiac, fenomen strîns corelat cu pierderea mare de fluide din compartimentul vas-

Scanned with OKEN Scanner

cular. În două cazuri foarte grave de şoc anafilactic, autorii citaţi au reuşit readucerea la normal a debitului cardiac, presiunii arteriale, velocităţii fluxului sanguin şi fluxului urinar prin administrarea în exces de mai mult de 6 litri de lichide în perfuzii i.v.

Măsurarea regulată a tensiunii arteriale şi urmărirea diurezei orare prin sondaj vezical sînt folosite ca indicatori de eficacitate a perfuziilor. În legătură cu diureza orară, subliniem că scăderea debitului urinar este în primul rînd o indicaţie a hipovolemiei.

În situaţia în care pulsul arterial nu se percepe, iar tensiunea arterială nu se poate măsura sau se menţine la valori foarte scăzute, se adaugă 1—2 fiole de noradrenalină în perfuzia de glucoză 5% la un flacon de 500 ml, care are ca efect stimularea alfa-receptorilor adrenergici şi, respectiv, creşterea tensiunii arteriale. Ritmul de administrare a perfuziilor cu noradrenalină se reglează în funcţie de tensiunea arterială, care se măsoară cît mai des, la intervale de maximum 5 minute.

Noradrenalina este o adrenalină dimetilată. Efectele ei periferice sînt asemănătoare cu cele ale adrenalinei. Este însă mult mai activă şi mai puţin toxică decît aceasta, iar acţiunea este specifică numai la nivelul alfa-receptorilor adrenergici.

În alergologie, noradrenalina se utilizează doar în şocul anafilactic grav, în colapsul vascular, pentru efectele sale vasoconstrictoare mai intense şi mai de durată decît cele ale adrenalinei.

Se găseşte în fiole de soluţie apoasă $2^0/_{00}$ şi $4^0/_{00}$ şi se administrează pe cale i.v. în doze care variază de la caz la caz. De obicei, noradrenalina se administrează în perfuzii lente, fiind adăugată la un înlocuitor de masă sanguină sau înglobată în sol. izotonică clorurată $9^0/_{00}$ sau sol. glucozată 5%. Debitul de perfuzie este reglat în funcţie de reactivitatea bolnavului şi de efectele urmărite. Administrarea poate continua ore şi chiar zile, după nevoie, cu precauţia de a controla tensiunea arterială permanent, la intervale scurte de timp. În şocul anafilactic, E. Seropian recomandă 2 ml noradrenalină $2^0/_{00}$ în 1000 ml sol. glucozată 5% sau sol. clorurată $9^0/_{00}$, ritmul perfuziei fiind reglat după nevoie.

A. Conu recomandă pentru început 2—3 fiole noradrenalină $2^0/_{00}$ în 500 ml sol. glucozată 5% cu un debit al perfuziei de 20 picături/minut. În caz de eşec, perfuzia poate fi repetată cu 4—5 ml noradrenalină, cu accelerarea ritmului de perfuzie de la 20 picături la 30—40—50 picături/minut.

Apariţia extrasistolelor ventriculare, izolate sau grupate, impune încetinirea ritmului sau chiar întreruperea perfuziei. În timpul perfuziei, tensiunea arterială, aşa cum am mai spus, va fi regulat şi cît mai des controlată pentru a evita salturile, care pot duce la accidente cardiace grave, ca edemul pulmonar acut, creşterea presiunii sanguine peste anumite limite, ca urmare a supradozării sau hipersensibilităţii la substanţă (hipertiroidieni, hipertensivi). Noradrenalina mai poate produce paloare, cefalee, anxietate etc., care dispar după încetarea administrării.

P. Hanashiro şi colab., în studiul lor asupra a 2 cazuri grave de şoc anafilactic, minuţios urmărite şi cercetate în perioada tratamentului, arată că la ambii pacienţi medicaţia vasopresoare adrenergică n-a influenţat debitul cardiac, timpul circulatoriu mediu, fluxul sîngelui periferic sau fluxul urinii.

Scanned with OKEN Scanner

Cînd presiunea arterială a crescut, arată autorii, levarterenolul şi metaraminolul au eşuat în a restabili defectul hemodinamic al şocului; dimpotrivă, acestea au dus la creşterea rezistenţei periferice şi au îngreunat travaliul inimii. Este ca şi cum perfuzia ţesutului ar fi fost scăzută din cauza contracţiei excesive a venulelor şi a arteriolelor periferice, fapt pentru care Hanashiro şi colab. susţin că folosirea acestor agenţi în tratamentul şocului anafilactic nu este indicată. În continuare, vasoconstricţia periferică şi suferinţa celulară produse de noradrenalină pot duce la acidoză metabolică şi şoc ireversibil. Desigur, aceasta este o opinie interesantă, are însă la bază un studiu limitat la numai 2 cazuri, la care s-au obţinut în final rezultate foarte bune prin perfuzii masive, la care s-a asociat şi levarterenol.

Majoritatea, dacă nu chiar toţi autorii, recomandă în mod curent utilizarea noradrenalinei după tehnicile şi dozele amintite sau chiar mai mari. Într-o monografie recentă (1972), apărută la 5 ani după articolul lui Hanashiro, Isaac Weiszer, în capitolul privitor la urgenţele alergologice, referindu-se la şocul anafilactic, acordă toată atenţia tratamentului acestei grave manifestări prin administrarea i.v. de lichide cu levarterenol bitartrat (Levophed) şi metaraminol (Aramine) şi cu măsurarea regulată a tensiunii arteriale şi a debitului urinar ca indicatori de eficacitate a tratamentului. Dacă nu se observă nici un efect, se impune, spune I. Weiszer, determinarea presiunii venoase centrale, înainte de a stabili atitudinea terapeutică ulterioară, ghid esenţial pentru siguranţa tratamentelor radicale.

O presiune venoasă centrală scăzută sau normală iniţial (0—12 cm H_2O) sugerează un volum plasmatic inefectiv şi, în acest caz, refacerea volumului poate salva bolnavul. Dacă presiunea iniţială este crescută (mai mare de 12 cm H_2O), cauza primară a hipotensiunii poate fi insuficienţa miocardică. În această situaţie, arată Weiszer, medicamentul de elecţie este izoproterenolul i.v. (izoproterenol 1 mg la 500 ml dextran 5% în perfuzie, 1—2 micrograme pe minut).

Într-adevăr, izoprenalina acţionează asupra inimii stimulînd contractilitatea miocardului şi ritmul cardiac, crescînd frecvenţa şi amplitudinea contracţiilor, precum şi debitul şi consumul de oxigen cardiac. Acţiunea inotropă şi cronotropă ale izoproterenolului pot fi chiar mai intense decît ale adrenalinei. Ele sînt singurele efecte de tip excitator ale acestei substanţe.

Izoproterenolul are concomitent şi un efect vasodilatator general şi coronarian şi poate determina aritmie cardiacă şi hipotensiune periferică. În cazul unui stop cardiac, se întreprind imediat manevre de resuscitare cardiorespiratorie, masaj cardiac extern, ventilaţie controlată (este nevoie de o geantă cu resuscitor pentru ventilaţie controlată) şi, în funcţie de datele electrocardiogramei, şi o medicaţie adecvată.

Izoproterenolul are şi o acţiune bronhodilatatoare, cu bune efecte în bronhospasm. Tratamentul formelor asfixice acute cere mijloace tehnice specializate.

Pentru restabilirea permeabilităţii bronşice, se foloseşte cu succes aminofilina, un foarte bun bronhodilatator. În cazul unei crize astmatice cu bronhospasm sever, fără colaps vascular, la pacienţii care nu răspund la adrenalină, se administrează 250 mg—500 mg aminofilină i.v., încet, timp de 10—20

Scanned with OKEN Scanner

minute, injectarea mai rapidă putînd determina hipotensiune severă. În astfel de cazuri se recomandă administrarea de adrenalină.

L. Henderson (1967) indică inițial o fiolă i.v., lent, urmată de perfuzie i.v., în care la 1 litru de sol. glucozată 5% se adaugă conținutul a 1—2 fiole de aminofilină, nedepășindu-se de regulă doza de 1 g/24 ore (9 mg/kilocorp/24 ore), cura fiind necesară cîteva zile.

Aminofilina are o acțiune bronhospasmolitică rapidă și de durată, putînd inhiba mediatorii eliberați de mastocite și este lipsită de efecte secundare importante. Contraindicațiile aminofilinei sînt: hipotensiunea arterială, hemoragiile cerebrale, epilepsia. Dozele mari pot provoca, la copii, accidente grave, convulsii, comă și chiar moarte.

Dacă în cursul șocului anafilactic apar semne grave de obstrucție a căilor aeriene superioare, se impune intubația endotraheală sau, la nevoie, traheotomia pentru administrarea de oxigen. Este necesar a se asigura o oxigenare suficientă cît timp se așteaptă efectul medicamentelor, combaterea anoxiei fiind de importanță vitală.

Nu trebuie uitat drenajul postural și aspirația repetată a mucozităților, atunci cînd este cazul, cu ajutorul unui aparat de aspirație pentru a face oxigenoterapia eficace.

Corticosteroizii. Dat fiind faptul că efectul hormonilor steroizi se manifestă după mai multe ore de la administrare, sînt mai puțin indicați în etapa inițială, imediată. În această etapă, corticoizii reprezintă numai un tratament suplimentar, de sprijin, al terapiei de elecție, reprezentată de adrenalină, pe care corticosteroizii nu o pot înlocui sau suplini.

Corticosteroizii sînt cu precădere indicați în manifestările anafilaxiei umane mai tardive, fiind foarte utili pentru a preveni anafilaxia prelungită, în timpul fazei de revenire.

Mecanismul lor de acțiune este antiinflamator, antiexsudativ, avînd și un efect hipertensiv prin creșterea sensibilității fibrelor musculare netede ale vaselor pentru catecolamine.

Pentru a fi utili în șocurile anafilactice grave, corticosteroizii trebuie administrați i.v. sau în perfuzie lentă în soluție glucozată 5%, de exemplu sub formă de Hemisuccinat de prednisolon 100 mg—400 mg/500 mg/24 ore. Perfuzia se poate repeta, în funcție de necesități, la 5—6 ore.

În formele mai ușoare, sînt suficiente perfuziile conținînd 100 mg/24 ore sau injecțiile i.v. cu 25 mg Hemisuccinat de prednisolon. În absența Hemisuccinatului de prednisolon se poate administra ACTH, 1—2 fiole a 50 mg, care se repetă la nevoie la 4—6 ore sau, cu mult mai mare toleranță și eficiență, Synacthen.

Sînt desigur cazuri de reacții anafilactice în care trebuie intervenit cu o largă gamă terapeutică și alte cazuri de șoc de intensitate mai redusă, care sînt rezolvate cu o injecție de adrenalină și cu un antihistaminic. Conduita depinde atît de intensitatea reacției anafilactice, cît și de receptivitatea și sensibilitatea organismului la medicamentele administrate. Dacă instalarea perfuziei nu este posibilă, unii autori recomandă adrenalină i.m., 1 mg, repetată eventual la intervale scurte pînă la restabilirea nivelului tensional normal. Administrarea adrenalinei se întrerupe definitiv dacă nu se mai observă nici o cădere tensională după 10 minute de la oprirea tratamentului.

Scanned with OKEN Scanner

În cazurile de şoc anafilactic provocat de penicilină şi care sînt de altfel şi cele mai frecvente şi mai grave, se poate utiliza penicilinaza sau neutropenul.

Neutropenul se administrează înainte sau în acelaşi timp cu terapia uzuală descrisă mai sus: adrenalină, antihistaminice, perfuzii, corticosteroizi i.v. etc.

Penicilinaza (*Neutropen*) poate constitui un tratament eficace al reacţiilor alergice la penicilină. Neutropenul este un preparat deosebit de purificat de penicilinază, enzimă derivată din cultura de bacili *Cereus*. Acţiunea sa de reducere a concentraţiilor sanguine de penicilină este rapidă, exercitîndu-se într-o oră de la injectare şi fiind eficientă, în continuare, timp de 4 zile.

Mecanismul de acţiune al Neutropenului constă în catalizarea hidrolizei inelului lactam al penicilinei, cu producerea de acid peniciloic, ce nu este antigenic şi nu are activitate antibiotică.

Indicaţii. Neutropenul are o indicaţie de prim ordin în şocul anafilactic la penicilină, ca şi în toate cazurile mai severe de sensibilizare la penicilină, cu simptome variate, ca de exemplu: urticarie generalizată, severă, edem angioneurotic cu manifestări glotice, dermatita generalizată exfoliativă la acest antibiotic etc.

Administrare. Neutropenul se găseşte ca pulbere în flacoane de 800.000 U.I. În cazurile de şoc anafilactic se injectează conţinutul unui flacon i.v., cît mai precoce cu putinţă. La nevoie se repetă doza, i.m., la 3 zile.

În reacţiile tardive, apărute la cîteva zile sau săptămîni de la administrarea unor peniciline retard, se administrează 800.000 U.I. Neutropen i.m., la primele semne ale reacţiei alergice.

Pulberea se utilizează prin dizolvarea extemporanee în 2 ml apă distilată, obţinîndu-se astfel o soluţie izotonică. Menţinută la frigider, soluţia îşi păstrează activitatea timp de o săptămînă.

Efecte secundare. După injecţia i.m. de Neutropen, pot apărea dureri locale trecătoare şi eritem la locul injecţiei, fenomene minime în cazul injecţiilor intragluteale profunde. În cazul injectării i.v., pot apărea fenomene tranzitorii ca dispnee şi cianoză, care dispar fără consecinţe.

Precauţii şi contraindicaţii. Neutropenul nu trebuie utilizat decît în afecţiunile menţionate, el fiind la rîndul său o proteină şi putînd determina, uneori, reacţii alergice. În consecinţă, se recomandă să nu se administreze mai mult de 3 injecţii într-o cură. Este contraindicat în mod absolut în sensibilizarea demonstrată la penicilinază.

Stadiul III — Terapia complicaţiilor reacţiei anafilactice

Complicaţiile tardive ale reacţiei anafilactice comportă obstrucţia căilor respiratorii, aritmiile cardiace, hipoxia şi acidoza metabolică. Pentru tratamentul acestor manifestări ale anafilaxiei prelungite, este necesară internarea pacientului într-un serviciu de terapie intensivă al unei unităţi spitaliceşti, serviciu care trebuie să aibă ataşat un laborator adecvat investigaţiilor necesare urmăririi unor asemenea bolnavi.

Deoarece, pe de o parte, terapia acestui stadiu al complicaţiilor reacţiei anafilactice variază mult, fiind necesară individualizarea sa în cursul evolu-

Scanned with OKEN Scanner

ţiei clinice a pacientului, iar pe de altă parte tratamentul acestor pacienţi este de competenţa serviciului de terapie intensivă, nu ne vom ocupa aici de terapia propriu-zisă a complicaţiilor reacţiei anafilactice. Amintim numai principiile diriguitoare: stabilirea şi menţinerea libertăţii căilor respiratorii; corectarea dezechilibrului gazos al sîngelui, hipoxiei şi a acidozei metabolice; corectarea hipoxiei tisulare şi a ritmurilor cardiace alternante.

Socotim că este util şi instructiv pentru medicii şi serviciile ce tratează pacienţii cu reacţii anafilactice severe, a prezenta mai jos, dintr-un articol al comitetului pentru droguri, privitor la anafilaxie şi publicat în „Pediatrics" în ianuarie 1973, două tablouri adoptate întrucîtva de noi, privitor la echipamentul şi medicamentele necesare în terapia etapei a II-a, de susţinere şi în etapa a III-a ale complicaţiilor şocului anafilactic.

În etapa a II-a a terapiei de susţinere, sînt necesare spre a fi la îndemînă şi folosite următoarele:

— Perfuzoare i.v., ace i.v.
— Laringoscop
— Aparatură pentru restabilirea libertăţii căilor respiratorii superioare şi sonde de diverse mărimi pentru intubaţii endotraheale
— Trusă pentru crico- şi traheotomie
— Aparat de aspiraţie
— Geantă resuscitator pentru ventilaţie
— Soluţie de aminofilină (injectabilă) 25 mg/ml
— Hidrocortizon hemisuccinat sau echivalent (Solucortyl), fiole
— Soluţie glucozată 5%, 4—5 flacoane a 500 ml
— Noradrenalină $1^0/_{00}$, 4—5 fiole.

Echipamentul optimal, suplimentar, pentru tratamentul şocului anafilactic în stadiul tardiv al complicaţiilor şi care poate fi folosit doar într-un serviciu de terapie intensivă bine echipat constă în:

— ECG
— Defibrilator
— Calciu gluconat 10% (parenteral)
— Digoxin (Lanoxin) 0,25 mg/ml
— Diazepam inj. 5 mg/ml
— Lidocaină (xilină) 2% cu adrenalină 1/1000 pentru injecţii
— Lidocaină (xilină) 2% pentru injecţii
— Bicarbonat de Na 3,75 mg în 50 ml sau soluţie $14^0/_{00}$, flacoane de 250 ml.

Consideraţii privind diagnosticul etiologic şi prevenirea şocului anafilactic

Se cunoaşte că pentru toate manifestările alergice, eliminarea antigenilor cauzali reprezintă terapia cea mai eficace. Cu atît mai mult pentru bolnavii ce au prezentat o reacţie anafilactică, prevenirea repetării unei manifestări, adesea atît de gravă, este strîns legată de eliminarea oricărui contact al pacientului cu agenţii declanşatori.

Scanned with OKEN Scanner

Eliminarea unui aliment cunoscut ca alergen este uşoară. Evitarea înţepăturii de insecte este însă mai greu de realizat, şi nu se poate face decît printr-o serie de măsuri generale.

În ce priveşte eliminarea antigenilor iatrogeni, fapt deosebit de important în prevenirea reacţiilor anafilactice, aceasta este în primul rînd legată de depistarea agenţilor etiologici printr-o anamneză atentă, strîns coroborată cu testele cutanate şi cu alte probe de laborator *in vitro*.

Diagnosticul etiologic al şocului anafilactic

Cel mai mare aport în diagnosticul etiologic al reacţiei anafilactice îl are anamneza, ancheta etiologică, minuţioasă, de calitate, care poate preciza de multe ori şi singură reactogenul sau reactogenii cu rol etiologic determinant. Ancheta etiologică trebuie să stabilească dacă pacientul a mai prezentat vreo reacţie alergică, dacă i s-a practicat vreun test cutanat, dacă a prezentat vreodată o reacţie alergică la medicamente, dacă a luat medicamentul bănuit ca alergen determinant în reacţiile anterioare etc. Este important ca descrierea reacţiei să fie cît mai completă, pentru a se putea diferenţia adevăratele reacţii alergice de manifestările secundare, induse de unele medicamente prin alte mecanisme decît cel anafilactic, imunologic. Trebuie cunoscut dacă bolnavul prezenta antecedente personale sau familiale atopice, ştiindu-se că aceşti bolnavi sînt mai predispuşi la reacţii anafilactice grave la medicamente şi mai ales la antibiotice.

Dacă în antecedentele bolnavului există o reacţie anafilactică la un anumit antigen, acest alergen şi substanţele înrudite nu mai trebuie folosite, fiind necesar a fi înlocuite în mod obligatoriu. Absenţa unor antecedente nu constituie o garanţie, sensibilizări subclinice putînd lua naştere în urma unor expuneri anterioare, prin prezenţa medicamentului incriminat în alimentaţie sau prin contactul prealabil cu un antigen cu reacţie încrucişată.

În cazuri foarte rare, cînd se efectuează tratamentul unui bolnav pentru o afecţiune de bază, care îi periclitează existenţa, cu un medicament absolut necesar, de neînlocuit, cunoscut şi ca antigen anafilactizant, se încearcă cu prudenţă o hiposensibilizare.

Testele cutanate şi alte probe de laborator. Se consideră că testările cutanate trebuie practicate cu multă prudenţă la pacienţii cu antecedente sigure alergice la o anumită substanţă sau atunci cînd se testează o substanţă care se ştie că poate determina frecvent reacţia anafilactică. Aceste consideraţii trebuie luate în sarcină mai ales la atopici, indivizi cu o mare predispoziţie la sensibilizări umorale de tip anafilactic.

Este indicat ca mai întîi să se practice testul prin scarificaţie, urmat apoi de IDR, aceasta din urmă putînd declanşa uneori o reacţie de sistem, dacă este folosit de la început. Reacţii grave, chiar letale, sînt posibile şi la testul prin scarificaţie, deşi ele sînt rare (penicilina).

În ce priveşte IDR, se va începe cu diluţii mari de antigen. Pe de altă parte, medicul trebuie să fie pregătit să ia măsurile de urgenţă curente, la apariţia reacţiilor alergice grave.

O atenţie deosebită merită discutarea valorii testelor cutanate la penicilină, cunoscut fiind faptul că acest antibiotic este alergenul cel mai frecvent

Scanned with OKEN Scanner

incriminat în apariţia reacţiilor anafilactice. De Weck pledează pentru folosirea, ca reactiv, a penicilloil polylysine (PPL), determinantul major şi acidul penicilloic (PNLO), arătînd că metoda dă indicaţii superioare, comparativ cu folosirea izolată a anamnezei, şi nu prezintă pericole, dacă se practică de cadre cu experienţă.

În anii din urmă, autori ca Brown şi colab., Fincke S. R. şi colab., Levine B. şi colab., De Weck însuşi (1971), indică în alergia la penicilină testarea cutanată complexă cu determinantul major ce conţine principalii determinanţi antigenici (PPL) şi mixtura determinantului minor, ce conţine determinanţi antigenici minori (MDM) ai penicilinei. Ei apreciază că testele cutanate cu PPL şi MDM pot depista alergia penicilinică de tip imediat. Cînd testul cutanat este pozitiv la MDM, se trece în continuare la testarea cutanată cu fiecare component din mixtură, iniţial prin scarificaţie şi ulterior prin IDR. Un test cutanat negativ la MDM reduce mult probabilitatea unei reacţii anafilactice. Aplicarea sistematică a testărilor cu antigeni de calitate, a micşorat mult numărul reacţiilor alergice la penicilină, inclusiv a şocului anafilactic.

Dimpotrivă, un test cutanat negativ la benzatilpenicilină nu constituie o garanţie, că nu s-ar putea produce o reacţie sistemică în cazul administrării parenterale a unei cantităţi mari de penicilină.

Sensibilizarea anafilactică nu este întotdeauna asociată cu o reacţie cutanată pozitivă, dar mai adesea se poate întîmpla ca preparatul folosit în testarea cutanată să nu fie antigenul sensibilizant. Astfel, studii sistematice asupra moleculei de penicilină au arătat că de fapt nu ea ca atare, ci metaboliţii săi, ce intră în PPL şi MDM sînt determinanţi antigenici, răspunzători pentru sensibilizare. În prezent, testarea la penicilină rămîne o problemă nerezolvată, deoarece antigenele corespunzătoare, necesare unei testări valabile, nu se găsesc în comerţ.

O problemă asupra căreia trebuie insistat este aceea a diferenţierii unei alergii adevărate la un medicament de unele pseudoalergii provocate de impurităţile, ce apar în parte datorită modului de preparare al medicamentului respectiv. În cursul penicilinoterapiei, au fost în special descrise reacţii toxice determinate de impurităţi. Identificarea lor permite recuperarea cazurilor respective şi scoaterea lor din lotul alergiei la penicilină ca atare.

Testele cutanate s înt utile şi semnificative pentru antigenii proteici cum ar fi ACTH şi insulina.

În cazul în care este necesar a se institui tratamentul unei afecţiuni clostridiale, al unei muşcături de şarpe sau să se utilizeze ser antilimfocitar în transplantul de organ, se practică în mod obligatoriu în prealabil testarea cutanată şi conjunctivală cu ser heterolog.

Se începe cu testul de scarificare, folosindu-se antitoxina sau serul normal de cal. Dacă acesta este negativ, se trece la IDR, utilizîndu-se 0,02 ml ser diluat 1/100. Dacă şi aceasta rămîne negativă se poate practica IDR cu diluţia 1/10. Dacă testul cutanat este dubios, se face testul conjunctival cu ser în diluţia 1/10. Dacă bolnavul prezintă antecedente alergice sau dacă a manifestat simptome de atopie la contactul cu antigeni proveniţi de la cai, se folosesc diluţii mai mari. În cazul în care pacientul respectiv prezintă antecedente anafilactice, este necesară o hiposensibilizare.

Scanned with OKEN Scanner

În ce privește anastezicele locale, trebuie spus că la acestea rareori apar adevărate reacții alergice. Un test pozitiv este un semn de alarmă util, dar nu trebuie uitat că un test negativ nu exclude posibilitatea unei reacții anafilactice.

Testarea cutanată nu prezintă mare utilitate pentru stabilirea sensibilizării la multe dintre medicamente.

În ce privește valoarea testelor cutanate la substanțele de contrast iodate, adesea incriminate în gravele reacții sistemice, ele nu sînt concludente, deoarece aceste substanțe sînt histaminoliberatoare, iar reacțiile pe care le produc nu au cel mai adesea o bază imunologică.

Reacțiile la codeină și morfină pot fi de asemenea nespecifice, fiind rezultatul eliberării de histamină.

După această expunere mai largă asupra testelor cutanate, trebuie să atragem atenția că ele au totuși o utilitate limitată, fiind lipsite de specificitate absolută. Dat fiind riscul unor accidente severe, practicarea lor trebuie mult îngrădită. În absența unor reactogeni corespunzători, PPL și MDM în cazul penicilinei, trebuie evitată testarea cutanată la penicilină la persoanele care au prezentat manifestări de șoc anafilactic.

În cazurile de reacții anafilactice, trebuie acceptat, așa cum spune E. Seropian, primatul indicațiilor date de anamneză pentru evitarea unor accidente nedorite. Nu rare sînt observațiile de apariție a șocului anafilactic pentru prima oară în urma testării cutanate cu un medicament care nu determinase pînă atunci decît manifestări alergice mai ușoare (urticarie etc.); de asemenea, sînt posibile și reacții severe la un medicament necunoscut ca alergenic pentru pacient, deși respectivul avea un istoric cu manifestări alergice la alte medicamente. În asemenea cazuri, în baza celor expuse, trebuie ca întotdeauna cînd se pune problema unei testări cutanate la medicamente, aceasta să se facă prin prisma raționamentului clinic și a utilității sale pentru bolnav. Este necesar ca medicul să fie prezent la locul testării și să aibă la îndemînă în mod obligatoriu o trusă de urgență; testarea inițială va consta în scarificație, urmată apoi de IDR în doze progresive.

Perfecționarea diagnosticului alergiei medicamentoase, farmacoalergenii fiind cei care induc marea majoritate a reacțiilor anafilactice, trebuie să se bazeze în viitor pe punerea la punct a unor tehnici *in vitro* cît mai sensibile și specifice.

Dintre acestea amintim: hemaglutinarea pasivă, radioimunodifuzia (I^{125}), testul de transformare blastică (TTL), care se conturează în ultimii ani a fi cel mai util, descrise mai pe larg la capitolul privitor la urticarie și edemul Quincke.

Criterii de previzibilitate și măsuri generale pentru scăderea incidenței anafilaxiei

În scopul prevenirii reacției anafilactice, manifestare gravă ce poate duce uneori la un exitus rapid, investigațiile trebuie îndreptate spre factorii de risc. În acest sens cea mai mare importanță o au antecedentele personale alergice.

Scanned with OKEN Scanner

E. Seropian a identificat antecedente personale alergice la 52% din totalitatea cazurilor cercetate, restul de 48% neputînd fi etichetate ca vechi alergici. Antecedente de alergie medicamentoasă, care ar prezenta un potențial de șoc ce nu trebuie ignorat, au fost întîlnite la cel mult 30% din cazuri. Insistînd asupra oportunității introducerii noțiunii de iminență de șoc, E. Seropian arată că el a întîlnit-o numai în 14% din cazuri, manifestare care reprezintă un semnal de alarmă și ca atare un factor de risc important. Circa 84% din reacțiile anafilactice întîlnite de acest autor s-au produs la persoane între 21 și 50 de ani și cu precădere la femei (85%).

Polipragmazia, administrarea parenterală (95% din reacțiile anafilactice au apărut după injectarea medicamentului), reactivitatea modificată (1/3 din pacienți prezentau și nevroze reactive) sînt de asemenea, după Seropian, factori de risc ce trebuie luați în seamă.

În acțiunea de prevenire a reacției anafilactice, trebuie să se aibă în vedere două categorii de candidați la șoc:

Prima categorie este formată din alergici cunoscuți, la care trebuie luat în considerare complexul de factori de risc discutați, iar a doua categorie este aceea a persoanelor sănătoase, din care se pot recruta noi alergici.

Pentru evitarea sau reducerea accidentelor anafilactice la indivizi cu antecedente alergice sînt de dorit următoarele:

— notarea obligatorie în fișa de policlinică sau în foaia de observație de spital a antecedentelor alergice, inclusiv a sensibilizărilor la unele medicamente; bolnavii care au prezentat o reacție anafilactică, cei care au o sensibilizare bine stabilită la o substanță, trebuie să semnaleze imediat medicului acest fapt, în cazul unei consultații sau internări;

— mult mai bine este, după părerea unor autori, ca acești bolnavi să poarte un colier sau o brățară pe care să fie consemnate aceste sensibilizări și substanțele în cauză;

— s-a preconizat includerea în buletinul de identitate al acestor persoane a unei fișe cu specificarea antigenilor cauzali;

— perfecționarea și extinderea metodelor de diagnostic alergologic *in vitro*;

— obligativitatea prescrierii și avizării administrării oricărui medicament la alergici de către medic; nu trebuie dat nici un medicament fără o indicație medicală precisă;

— la persoane alergice, este obligatoriu ca medicamentul dovedit alergizant să fie înlocuit cu un altul, cu structura chimică diferită de aceea a celui nociv;

— dacă este posibil, medicamentul se va administra pe cale orală și nu pe cale parenterală;

— după injectarea unui extract cu potențial alergizant, pacientul trebuie obligatoriu reținut și supravegheat în cabinetul medical 15—20 de minute, astfel încît, la nevoie, terapia de urgență să poată fi instaurată la primele simptome. Reacția anafilactică putînd apărea pe neașteptate, în ciuda precauțiilor luate, o terapie promptă, va ameliora prognosticul și evoluția reacției. În acest sens, trebuie reamintit că nici un medic nu-și poate permite administrarea unui medicament ce poate induce o reacție anafilactică, fără ca să aibă la îndemînă o trusă de urgență.

Scanned with OKEN Scanner

În ce privește prevenirea alergiei medicamentoase, la indivizi indemni de orice sensibilizare sînt necesare: informarea sistematică a populației asupra pericolului polipragmaziei, înlăturarea consumului abuziv și nerațional de medicamente prin prescrierea judicioasă a medicamentelor de către personalul medical, evitarea mediului profesional alergizant etc.

Pentru situațiile speciale, de efectuare a așa-zisei hiposensibilizări la unele medicamente, se recomandă internarea într-un serviciu medical corespunzător. Hiposensibilizările specifice se fac numai în prezența medicului specialist pentru a se putea interveni în cazul apariției unei reacții sistemice. Pacienții trebuie preveniți asupra riscurilor terapiei desensibilizante, pentru a avea în ei colaboratori conștienți.

Astfel, pacienții care prezintă hipersensibilizări la înțepături de insecte (himenoptere, — viespi, albine) pot fi hiposensibilizați în același mod ca și cei cu astm și febră de fîn, stimulîndu-se formarea de anticorpi blocanți sau neutralizanți. Se recomandă ca în aceste cazuri tratamentul hiposensibilizant, de întreținere, să fie continuat ani de zile pentru a fi efectiv protector.

Pacienților cunoscuți ca avînd o sensibilizare la serul de cal și care trebuie să fie supuși unei imunizări periodice antitetanice, li se administrează la nevoie antitoxină umană pentru a evita primejdia care o reprezintă pentru ei serul de cal.

Există însă situații în care serul de cal este indispensabil, așa cum sînt cazurile de mușcături de șarpe veninos. La astfel de pacienți este necesară testarea cutanată și la nevoie hiposensibilizarea. Serul de cal nu se administrează fără testare cutanată prealabilă. Se începe cu testul de scarificare, avînd în vedere că și IDR poate declanșa o reacție anafilactică.

Mecanismul hiposensibilizării are la bază probabil neutralizarea anticorpilor fără eliberarea suficientă de mediatori pentru a declanșa o veritabilă reacție sistemică. Această hiposensibilizare se realizează printr-o creștere progresivă a dozei de antigen, aplicat mai întîi prin scarificare, apoi intradermic după 20—30 minute.

În modul acesta se produce uneori o hiposensibilizare farmacologică temporară, pacientul făcînd o serie de reacții subclinice, care epuizează mediatorii farmacologici ce se eliberează treptat.

În aceste condiții s-a descris, după unele hiposensibilizări la penicilină, dispoziția reaginelor față de acest antibiotic, asociată cu amendarea fenomenelor clinice pe o perioadă de cîteva luni, după care revin atît modificările imunologice, cît și manifestările clinice.

Din păcate este greu de precizat cînd s-au epuizat mediatorii farmacologici și s-a obținut o hiposensibilizare corespunzătoare. În acest sens s-au semnalat cazuri cînd o doză terapeutică sau chiar subterapeutică din același medicament, administrată parenteral, a fost letală cu toată hiposensibilizarea prealabilă.

Pentru aceasta, în condițiile în care este absolut necesară instituirea unui tratament cu un anumit medicament, la care bolnavul este sensibilizat, situație care impune desensibilizarea progresivă a pacientului, se instalează în prealabil o perfuzie i.v. care să permită introducerea rapidă în caz de ne-

Scanned with OKEN Scanner

voie de adrenalină, Benadryl, Hemisuccinat de hidrocortizon, în cazul apariţiei unui colaps vascular.

Medicamentul în cauză trebuie administrat în porţiunea distală a unei extremităţi, spre a permite mai uşor eventuala aplicare a garoului şi acţiunea favorabilă a injectării locale de adrenalină. Din fericire, asemenea situaţii sînt foarte rare.

Trusa de urgenţă care trebuie să stea la îndemîna pacienţilor predispuşi a repeta reacţii anafilactice. Se recomandă ca toţi acei pacienţi care au avut în antecedentele lor manifestări alergice severe, şi în special cei sensibilizaţi la muşcături de insecte, ca şi cei la care nu s-a putut identifica antigenul faţă de care sînt sensibilizaţi, să aibă în mod obligatoriu la îndemînă: un garou, un antihistaminic oral şi adrenalină injectabilă. Este de preferat adrenalina în seringa gata încărcată, pentru utilizarea mai rapidă a acestui medicament de elecţie. Unii autori recomandă ca substituent al adrenalinei injectabile administrarea de adrenalină prin inhalaţie. Recent, s-a demonstrat că în cazul administrării adrenalinei prin inhalaţie, eliminarea ei prin urină este mai redusă, fără a se putea preciza încă, dacă aceasta se însoţeşte de un efect mai redus.

În edemul glotic este foarte utilă administrarea de adrenalină spray.

Bibliografie

ALISTAIRS H. — *Practitioner*, 1971, 206, 1 235—1 239.
AUSTEN F. — *J. Amer. med. Ass.*, 1965, 192, 2, 108—110.
AUSTEN K. F., KUMPHREY J. H. — *Advanc. ymmunol.*, 1963, 3, 1.
AZARNOFF D. L., HURWITZ A. — *Pharmacol. Physic.*, 1970, 4, 1—7.
BERNARD J. H. — *J. Allergy*, 1967, *40*, 107.
BECKER E. L., AUSTEN K. F. — Anaphylaxis. In Text-book of Immunopathology (sub red. Miescher P. A.), vol. I, Grune and Stratton, New-York, 1968.
BOOTH B. H., PATTERSON R. — *J. Amer. med. Ass.*, 1970, *211*, 627.
BROWN H. — *Arch. intern. Med.*, 1970, 125, 665.
BROCKLEHURST W. E. — In Clinical Aspects of Immunology (sub red. Gell P.G.H., Coombs R.R.A.), ed. a II-a, Philadelphia, F. A. Davis, Co. 1968.
BURMAN D. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1973, 48, 483—485.
CHAMPION R. H., ROBERTS S. O. B., CARPENTIER R. G., ROGER J. H. — *Brit. J. Derm.*, 1969, 81, 588—597.
CONU A. — Dermato-venerologie, ed. a II-a, 1972, Ed. didactică şi pedagogică Bucureşti, p. 259—262.
CSABA B. — *Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1972, 43, 25—29.
DANIEL F. — *Concours méd.*, 1971, 93, 2 823—7 835.
DELAGE C. — *Arh. Path.*, 1973, 95, 185.
DIETRICH F. — *Proc. Soc. exp. Biol.* (N. Y.), 1972, 140, 367.
DOGLIOTTI M. — *Dermatologica* (Basel), 1973, 136, 489—496.
ELLIS E. F., HENNEY C. S. — *J. Allergy*, 1969, 43, 45.
FALLERONI A. E. — *Med. Treat.*, 1968, 5, 782.
FELLNER M. — *Acta derm.-venerol. (Stockh.)*, 1972, 52, 49—50.
FELLNER M. J., REDMOND A. P., LEVINE B. B. — *J. Allergy*, 1967, 39, 107.
GELL P. G. H., COOMBS R. R. A. editori — Clinical Aspects of Immunology, ed. a II-a, Philadelphia, F. A. Davis Co., 1969.
GOLBERT T. M., PATTERSON R., PRUZANSKY J. J. — *J. Allergy*, 1969, 44, 96.
HANASHIRO P., WEIL M. H. — *Int. J. Med.*, 1967, *119*, 2, 129—139.
HARMAN R. — *Practitioner*, 1971, 206, 595—560.
HOFFMANN K. — Proc. Rudolph Virchow-Med. Soc. (N. Y.) 1968—1969, 27, 93—5.

Scanned with OKEN Scanner

HOIGNÉ R. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1973, 98, 1 238.
HOIGNÉ R. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1966, 35, 1 110—1 114.
IDSE D., GUTHE T., WILCOX R. R., DE WECK A. L. — *Wld Hlthe Org.*, 1968, 38, 159.
IVAN OKHA V. — *Lab. Delo*, 1971, 9, 123.
JAMES L. P., AUSTEN K. F. — *New Engl. J. Med.*, 1964, 270, 597.
KASPAROVA B. — *Stomatologiya (Mosk.)*, 1972, 51, 74.
KORTING G. W., BREHM G. — In: Dermatologische Notfälle, Georg Thieme, Stuttgart, 1967.
KUCHUSHER E. — *Farmakol. i Toksikol.*, 1972, 35, 661.
LAPIÈREE M. — *Rev. Méd. Liège*, 1967, 5, 139—144.
LATYSH V. — *Ter. Arkh.*, 1973, 45, 117—120.
LAWRENCE H. S. (editor) — Cellular and Humoral Aspects of Hypersensibility statesm Hoeber Medical Division; Harper Brothers, New-York, 1959.
LECOMTE J. — *Rev. Méd. Liège*, 1970, 25, suppl. 1, 58—64.
LEVINE B. B. — În: Miescher P. A., Muller-Eberhard H. J. Textbook of Immunopathology (sub red.) vol. I, Grune and Stratton New York — Londra, 1968.
LEVINE B. B. — *New Engl. J. Med.*, 1966, 275, 1 115.
LEVINE B. B., ZOLEV D. M. — *J. Allergy*, 1969, 43, 231.
LURIE I. — *Harefuah*, 1973, 84, 405.
MARTINI P. — *Zacchia*, 1971, 7, 381—398.
MORRON C. N. C. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1967, 139, 541—1 009.
MOZHAEV I. — *Vrac. Delo*, 1971, 12, 113—5.
MULVELY P. — *Med. J. Aust.*, 1972, 2, 1 240—1 244.
NOIN S. — *Acta pharmacol. (Kbh.)*, 1971, 30, 3—59.
OSLER A. G. — *Int. Arch. Allergy*, 1971, 41, 49—55.
ORANGE R. — *Fed. Proc.*, 1971, 30, 1 725.
PARKER C. W. — în: Penicillin Allergy, sub red. Stewart G. T., McGovern J. P., Charles C. Thomas, Springfield, 1970.
PARKER C. W., SHAPIRO J., KERN M., EISEN N. — *J. exp. Med.*, 1962, 115, 821.
PATTERSON R. — Allergic disease. Diagnosis and Management, J. B. Lippincott Co. Philadelphia — Toronto, 1972.
PATTERSON R. — *J. Amer. med. Ass.*, 1960, 172, 303.
PEVZNER G. — *Klin. Med. (Mosk.)*, 1972, 50, 131—132.
PIPER P. J., VANE J. R. — *Nature* (Lond.), 1969, 223, 29.
POKROVSKI A. — *Vestn. Akad. med. Nauk*, 1971, 26, 51.
RICHARD F. L., SAMUESL C. R. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1974, 58, 147—163.
RUDDY S., GIGLI I., SHEFFER A. L., AUSTEN K. F. — în: Allergology (sub red. Rose B. şi colab.) Amsterdam Excerpta Medica Fundation, 1968, p. 351—359.
SARKARY I. — *Proc. roy Soc., Med.*, 1968, 61, 891.
SCHWARTZ H., KAHN B. — *J. Allergy*, 1970, 45, 87.
ŞERBĂNESCU I. FL. — Contribuţii la studiul anatomo-clinic, investigativ şi terapeutic al erupţiilor postmedicamentoase, Teză doctorat, 1970.
SEROPIAN E. — Prod. farm. (Buc.), 1974.
SEROPIAN E. — Alergia respiratorie şi digestivă, Ed. medicală, Bucureşti, 1972.
SHAPIRO S., SLONE S., LEWIS D., JICK G. P. — *Lancet*, 1969, II, 969.
SHARMAN F. — Hypersensitivity, Academic Press Inc. New York, 1973.
SOLOMON H. M. — *Advanc. intern. Med.*, 1970, 16, 285.
STAAK M. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1973, 98, 110.
STÜTTGEN G. — *Münch. med. Wschr.*, 1967, 109, 30, 113—124.
SUKHANOV A. — *Arch. Anat. Cytol. Embriol.*, 1972, 62, *85*, 2.
TILZ G. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1973, 98, 1 047.
THORN G. W. — *J. Amer. med. Ass.*, 1968, 206, 333.
VAN ARSDEL P. P. — *Ann. intern. Med.*, 1968, 69, 1 071.
WIDE L., JUHLIN L. — *Clin. Allergy*, 1971, 1, 171.
WEGMANN A. — *Helv. chir. Acta*, 1972, 39, 641—64.
WEISZER I. — în: Alergic Diseases, J. P. Lippincott Co., Philadelphia, 1972, p. 327—341.
* * * — Cours d'allergologie clinique, Rev. Méd. Liège, 1970, 25, suppl. 1.
* * * — Comitetul de droguri — Anafilaxia, *Pediatrics*, 1973, *51*, 1, 136—140.
* * * — Insect Allergy Committee of the American Academy of Allergy: Insect sting Allergy, Questionaire Study of 2606 cases, *J. Amer. med. Ass.*, 1965, 193, 115.

Scanned with OKEN Scanner

Urticaria şi edemul Quincke

Urticaria

Urticaria, manifestare cutanată caracterizată prin apariţia bruscă pe piele şi uneori pe mucoase a unor plăci eruptive intens pruriginoase, foarte asemănătoare cu cele produse de atingerea de urzică (*Urtica urens*), de unde derivă şi denumirea bolii, este una dintre cele mai frecvente dermatoze.

Diverşi autori estimează că 15—20% din populaţie au suferit de cel puţin un puseu urticarian unic, autolimitant, manifestare ce nu ajunge întotdeauna la cunoştinţa medicului. Urticaria este mai frecventă la atopici. De obicei, această reacţie cutanată este încadrată în dermatozele de natură alergică. Într-adevăr, în cazurile acute, etiologia alergică este de multe ori demonstrată, în timp ce în urticaria cronică, în 70% din cazuri, nu s-a putut demonstra factorul cauzal (Green şi colab.). Cu toată banalitatea sa ca aspect clinic, datorită indicelui ridicat de morbiditate, urticaria reţine permanent atenţia specialiştilor datorită multiplicării continui a cauzelor recunoscute a interveni în apariţia afecţiunii, prin noile şi interesantele precizări din domeniul fiziopatologiei sale, prin continua îmbogăţire a achiziţiilor terapeutice în acest tip de manifestări şi nu mai puţin prin dificultăţile serioase de tratament pe care le ridică, mai ales în cazurile cronice.

Studiile din ultimii ani sugerează că această manifestare cutanată este indusă de cei mai diverşi şi complecşi factori, pentru care fapt, pe plan etiopatogenic, s-ar putea vorbi la plural, de reacţii urticariene.

Aspecte clinice

Plăcile urticariene. În forma clasică, urticaria nu ridică nici o dificultate de diagnostic. Se prezintă ca o erupţie formată din plăci netede, de consistenţă elastică, reliefate, pruriginoase, cu contur rotunjit, policiclic sau neregulat, dar bine delimitat, de coloraţie roză în totalitate sau albă-porţelanie în centru şi roşietică la periferie, de dimensiuni ce variază de la o monedă de cinci bani la un pod de palmă sau chiar mai mari. Elementele urticariene sînt efemere, putînd dispărea în cîteva minute sau ore. Se pot localiza oriunde pe tegument sau chiar pe mucoase. Localizările pe mucoase întovărăşesc urticaria cînd aceasta intră ca unul dintre simptome în cadrul manifestărilor alergice grave, precum reacţia anafilactică şi mai ales edemul Quincke.

În formele mai puţin grave, interesarea mucoaselor constă într-o roşeaţă şi edeme bucale, care pot deveni intense, jenînd fonaţia şi respiraţia, iar atunci cînd mucoasa glotică este interesată, jena devine dramatică şi duce la asfixie, în absenţa unui tratament eficace imediat. În zonele cu ţesut celular lax: pleoape, regiunea genitală etc., leziunile urticariene realizează un edem moale, mai difuz, în timp ce în regiunile palmoplantare şi pielea capului, papulele urticariene sînt mai mici, de consistenţă mai fermă, foarte pruriginoase, şi însoţite chiar de senzaţii dureroase.

Scanned with OKEN Scanner

Pruritul este constant şi adesea foarte intens, uneori insuportabil, determinînd insomnii şi iritabilitate psihică sau este asociat cu senzaţia de arsură şi furnicături. El poate preceda adesea erupţia, depăşeşte limitele acesteia şi suscită apariţia de noi elemente prin scărpinatul pe care-l determină. Pruritul prezintă cea mai mare intensitate în regiunea palmoplantară şi este mai puţin intens în zonele cu ţesut celular lax.

Febra. Starea generală este cel mai adesea nemodificată. Unele forme grave sînt asociate cu febră şi alterarea stării generale. Febra poate însoţi puseul de urticarie acută, este trecătoare în unele cazuri, fiind prezentă numai la începutul puseului; poate ajunge şi depăşi 39°. La aceasta se pot asocia şi alte simptome: cefalee, fotofobie, hiperacuzie. Urticaria poate fi uneori însoţită de artralgii, mialgii şi chiar de semne de ischemie cardiacă şi oligurie ce merge uneori pînă la anurie, urmată brusc de un debaclu poliuric la sfîrşitul puseului, de vomismente şi diaree. Sînt autori (Kissel) care au semnalat cazuri de poliradiculonevrită în teritoriile atinse în cursul crizelor violente. Aceste manifestări generale zgomotoase se liniştesc cel mai adesea înainte de sfîrşitul puseului.

Variante morfoclinice. În afară de urticaria vulgară, comună, pe care am descris-o mai înainte, există şi forme mai deosebite de urticarie, desigur mai rare, dintre care unele mai grave, care trebuie cunoscute, diagnosticate şi tratate ca atare.

Astfel, unele forme clinice se nuanţează în funcţie de culoarea plăcilor urticariene: *urticaria rubra* de culoare roşie închisă, urticaria liliachie, porţelanie etc. Alte forme clinice prezintă variaţii ale taliei şi formei elementelor urticariene: elemente mici de 1—4 mm diametru în urticaria colinergică sau urticarie în plăci gigante, care pot lua un aspect geografic, circinat etc.

Ca forme particulare atipice amintim:

Eritemul marginat aberant Marfan, cel mai adesea de origine medicamentoasă, manifestîndu-se prin plăci mai întinse, care se turtesc în centru, unde pielea redevine normală, în timp ce periferia se întinde în pată de ulei, leziunile luînd treptat un aspect inelar, circinat, figurat.

Urticaria veziculoasă şi urticaria buloasă (*Kaposi*). Contrar celor ce credeau vechii autori, aceste forme de urticarie ar fi, după Castellani, relativ frecvente; aceste aspecte se pot întîlni mai ales în urticariile acute sau în anumite circumstanţe fiziologice (menstre). Astfel, în cursul unui puseu obişnuit de urticarie se pot observa elemente care se acoperă de o veziculă sau o bulă cu conţinut seros, mai ales în spaţiile interdigitale.

Urticariile veziculoase pot fi confundate cu o dishidroză sau o scabie, iar forma buloasă trebuie deosebită de eritemul polimorf bulos şi de dermatita Dühring-Brocq.

Urticaria hemoragică şi pigmentată. Această formă atinge aproape exclusiv sugarii şi copiii de primă vîrstă. Odată cu creşterea în vîrstă, puseurile se distanţează, însă devin mai discrete, ca apoi să dispară complet. Această formă se mai poate întîlni la unii bolnavi avînd localizare mai ales în părţile declive, independent de orice tulburare de coagulare, la alţii se poate asocia cu semne biologice de purpură.

În această formă clinică, datorită extravazării sanguine, consecinţă a unei distensiuni brutale a capilarelor şi a rupturii lor, elementele urticariene

Scanned with OKEN Scanner

trec printr-un stadiu hemoragic, care poate varia de la o simplă pată violacee pînă la o echimoză, uneori numai haloul eritematos devenind hemoragic. Erupţia variază ca întindere şi intensitate. Atunci cînd elementele hemoragice sînt foarte numeroase şi apropiate, maculele pigmentare care le succed dau un aspect clinic de „piele de leopard". Aceste pete se resorb în 6—8 săptămîni. Acest tip de urticarie în stadiul său rezidual nu trebuie confundat cu urticaria pigmentară, care este o mastocitoză cutanată.

Ca forme *cu totul excepţionale*, amintim: — *urticaria pseudoflegmonoasă*, cu edeme care iau aspectul unor pseudoflegmoane, asociate cu febră, limfangite, adenopatie. Prezenţa concomitentă a elementelor urticariene tipice şi evoluţia rapidă şi spontană a celor două tipuri de leziuni diferite ca mărime permit precizarea diagnosticului şi diferenţierea lor de flegmoane autentice; — *urticaria gangrenoasă* Renaut, formă supraacută în care unele elemente se sfacelează şi lasă cicatrice. Acest tip de manifestare se poate întîlni la caşectici, debili sau după urticarii hemoragice mai întinse.

Histopatofiziologie

La început, placa urticariană este de tipul papulei dermice, pur edematoase. În primul moment, edemul dermic apare brusc şi disociază stroma papilară. El este datorit unei vasodilataţii brutale şi creşterii permeabilităţii vaselor superficiale şi capilarelor, cu ieşirea plasmei din vase. După cîteva minute, survine o discretă exocitoză leucocitară ce conţine într-un procent destul de ridicat eozinofile, a căror prezenţă în proporţie mare s-ar explica prin rolul fagocitar al acestor celule faţă de mediatorii biochimici: histamina, serotonina, bradikinina, ca şi faţă de complexele Ag-IgE, faţă de care prezintă un chimiotactism ridicat.

Mai tîrziu, edemul şi exocitoza pot interesa într-un anumit grad şi straturile profunde ale epidermului, iar în cazurile de urticarie buloasă se poate ajunge la formarea de flictene la nivelul straturilor mijlocii ale epidermului.

Se pare că în geneza elementelor urticariene rolul cel mai important îl are histamina eliberată din mastocite şi leucocitele bazofile, alţi mediatori precum kininele avînd şi ei o anumită pondere. Leziunile urticariene pot fi reproduse prin injecţii cu histamină sau eliberatori cu histamină (codeină, morfină, polimixină, meperedină).

Răspunsul favorabil al erupţiei urticariene la antihistaminice, antagonişti competitivi ai histaminei la nivelul efectorilor, sugerează de asemenea relaţii patogenice bine definite între leziunile urticariene şi histamină.

Forme evolutive

Urticaria obişnuită, comună, se împarte din punct de vedere evolutiv într-o formă acută şi o formă cronică, între acestea fiind şi o formă de trecere, subacută, recidivantă. Urticaria acută apare mai des la indivizi tineri, de ambele sexe, în timp ce forma cronică, persistentă, este mai frecventă la femei de vîrstă medie.

Scanned with OKEN Scanner

Urticaria acută. Bolnavii cu urticarie acută, de scurtă durată, pot fi împărțiți în:

a) bolnavi la care reacția se produce în cîteva secunde sau minute de la expunerea la factorul etiologic, putînd avea episoade zgomotoase, dar fugace;

b) bolnavi la care reacția se produce după ore sau zile de la o anumită expunere.

Așa cum arată Calnan, în primul grup reacția este aproape cu certitudine mediată de anticorpi, de reagine, iar probele cutanate de transfer și reexpunere sînt pozitive. Cei mai mulți, dacă nu chiar toți bolnavii care prezintă aceste aspecte clinice, sînt atopici, adică persoane genetic deosebit de susceptibile a se sensibiliza, mecanismul imunologic avînd la bază conflictul Antigen-IgE.

În cazurile de urticarie acută în care leziunile apar după ore sau zile de la expunere, interpretarea cea mai probabilă, dată de diverși autori, este că această reacție cutanată nu ar fi provocată printr-un mecanism de sensibilizare imunologic, ci ar fi datorită unei eliberări directe de histamină de către o serie de alimente care produc, după digestia enzimatică, polipeptide, puternici liberatori de histamină. Aceleași considerente ar putea fi valabile și pentru urticaria produsă de medicamente precum aspirina etc. Puseul de urticarie acută este de obicei rapid evolutiv. Durata mijlocie a unei urticarii acute este de 4—7 zile, putîndu-se întinde pînă la 3 săptămîni. Winkelman arată că toate formele de urticarie au un debut acut, dar numai unele dintre acestea se cronicizează.

În ansamblu, se apreciază că urticariile acute ar reprezenta 2/3 din totalul reacțiilor urticariene.

Urticaria subacută, recidivantă. Cînd puseele se repetă peste 3—4 săptămîni, lăsînd între ele un interval redus, cu durata totuși mai mare decît cea a crizelor, se poate vorbi de o urticarie cu evoluție subacută, recidivantă. Această formă evolutivă este dificil de delimitat de urticaria cronică, fiind adesea o formă de trecere spre aceasta.

Urticaria cronică. Se poate defini ca urticarie cronică, acea manifestare a cărei evoluție depășește o lună de zile (Amblard); șase săptămîni (Woldbott); 4 luni (Michaelson) sau minimum șase luni, cu cel puțin o criză în fiecare lună (Greem, Kierland). Pentru Degos, urticaria cronică îmbracă trei tipuri evolutive diferite:

— puseuri urticariene subintrante ce se repetă luni de zile;

— puseuri mai spațiate, dar cu persistența între ele a unor elemente ușor infiltrate, care suferă perioade de turgescență;

— puseuri de urticarie mai mult sau mai puțin spațiate și mai discrete. Pruritul constituie elementul fundamental al afecțiunii. El precede erupția, este variabil, dar permanent și, prin scărpinat, generează excoriații și lichenificări. Urticaria cronică prezintă eflorescențe circumscrise, de consistență fermă, de dimensiuni mai mici. Nu îmbracă niciodată tipul hemoragic sau veziculobulos.

Bolnavii atinși de urticarie cronică constituie 35% (Green pe 824 de pacienți) pînă la 50% (Winkelmann) din totalul suferinzilor de urticarie. Acest coeficient apare ridicat în comparație cu manifestările acute urticariene, dar se explică prin faptul că pacienții cu urticarie cronică nu scapă nici unul ambulatorului, unde sînt consultați chiar în numeroase rînduri, dată

Scanned with OKEN Scanner

fiind persistența bolii lor, în timp ce cazurile de urticarie acută nu se prezintă toate la consultațiile dermatologice, fiind văzute și rezolvate de serviciile de medicină generală.

Precizarea diagnosticului etiologic este mult mai dificilă în urticaria cronică decît în urticaria acută.

Succesul anchetei etiologice, coroborată cu diversele investigații alergologice variază în urticaria cronică după unii autori și după criteriile care au stat la baza cercetării efectuate. În clinica Mayo, Green și colab. (1965) arată că în 70% din cazurile de urticarie cronică nu s-a putut evidenția un factor cauzal; Sheldon recunoaște eșecuri în 50% din cazuri; Michaelson în 74%, iar Champion în 79%. Miller, Freeman și Abers (1968) arată că în baza unui plan mai larg de examen. ei au reușit să claseze din punct de vedere etiologic satisfăcător toate cele 50 de cazuri de urticarie cronică cercetate.

Diagnosticul diferențial al urticariei cronice se face cu urticariile colinergice la frig, cele histaminice și profesionale, pe care Michaelson le exclude din grupul propriu-zis al urticariei cronice.

În acest spirit, urticaria cronică poate fi medicamentoasă (50%), alimentară (25%) (Amblard P., 1974), microbiană, parazitară prin inhalație, psihogenă etc. Factorii etiologici ai urticariei cronice sînt numeroși, dar există un anumit număr de cazuri cînd nici o etiologie nu poate fi depistată. Un bilanț clinic și paraclinic atent poate permite, în general, punerea în evidență a factorului cauzal în numeroase cazuri și aplicarea unui tratament eficace.

Angioedemul Quincke

Un aspect clinic distinct față de urticaria obișnuită, dar avînd la bază aceleași mecanisme etiopatogenice, îl reprezintă edemul Quincke.

Edemul acut circumscris, descris cuprinzător și definit ca entitate nosologică de sine stătătoare de Quincke în 1882, este o manifestare locală a unei boli generale, tipic alergice. Este relativ frecvent în practica medicală. F. Lavacquerie și J. Hazard, într-o lucrare de ansamblu asupra acestei afecțiuni, arată că în timp de 4 ani (1961—1965) la consultațiile de alergologie ale spitalului Broussais s-au înregistrat 320 de cazuri.

Această afecțiune intră în grupul mare al alergiei humorale și se manifestă prin puseuri acute cu tumefacții edematoase la nivelul feței, obrajilor, pleoapelor, pe buze și mucoasa velopalatofaringolaringiană. Adesea are o evoluție cronică cu puseuri acute din timp în timp, uneori tot cursul vieții. Se descriu și edeme Quincke familiale și asociate pe plan individual sau familial cu alte manifestări de sensibilizare, în cadrul alergiei de tip atopic.

Prin caracterul acut, uneori dramatic, zgomotos și grav al crizelor, edemul Quincke este o afecțiune alergică ce necesită un tratament de urgență și intensiv.

Repartiția după sex. Cele două sexe sînt inegal atinse, femeile fiind mai predispuse decît bărbații. Astfel, Lavacquerie și Hazard, pe 320 de cazuri, au întîlnit edem Quincke în 59% din cazuri la femei și în 41% din cazuri

Scanned with OKEN Scanner

la bărbaţi. Rives (1972) găseşte un raport de 11 cazuri la bărbaţi faţă de 20 la femei.

Vîrsta. Edemul Quincke poate apărea la orice vîrstă, dar are o predilecţie pentru adultul tînăr. Aşa cum arată Lavacquerie şi Hazard, 1/2 din cazurile studiate de ei erau pacienţi între 22 şi 44 ani, 7 cazuri erau sub 7 ani, unul singur de un an, boala fiind, de asemenea, rară peste 65 de ani. Din 15 cazuri urmărite de noi, 11 pacienţi erau între 20 şi 40 ani, iar 3 între 40 şi 60 de ani.

După evoluţie edemul Quincke poate fi acut sau cronic.

Forma acută are o apariţie bruscă şi este de cele mai multe ori vorba de un edem Quincke accidental, după pătrunderea în organism a unui alergen oarecare.

Forma cronică debutează printr-un puseu acut, după care afecţiunea persistă cu crize subintrante sau recidivante, intermitente, luni sau ani de zile. Aceste recidive neaşteptate, de gravitate imprevizibilă au, atunci cînd boala se prelungeşte, un răsunet serios asupra psihicului, a vieţii personale şi profesionale a bolnavului. Crizele pot dura cîteva zile, fiind declanşate de priza unui medicament, a unui aliment sau de inhalarea unui pneumalergen. Manifestările apar brusc, rapid, în cîteva ore constituindu-se edemul.

Manifestări clinice

La nivel cutanat, manifestările morbide iau forma unor importante tumefacţii subcutanate, a unor placarde edematoase masive, reliefate cu 2/10 mm de la suprafaţa normală. Ele apar pe oricare regiune a pielii, de predilecţie pe părţile descoperite şi bogate în ţesut celular lax. Astfel, Lavacquerie şi Hazard întîlnesc atingerea feţei în 82% din cazuri, a pleoapelor în 51%, a buzelor în 50% din cazurile cercetate. Atingerile sînt multiple în cele mai multe din cazuri. Autorii sus-amintiţi au mai găsit localizări la nivelul picioarelor în 6,35% şi al mîinilor în 7,8% din cazuri, a organelor genitale în 5%, a toracelui şi abdomenului în 2,2% din cazuri (fig. 20, 21).

Tumefacţiile nu sînt precis delimitate, coloraţia pielii nu se modifică, ia cel mult o tentă roză palidă. Prin dimensiunile pe care le atinge, edemul poate produce asimetria şi deformaţia regiunii respective. Edemul este de consistenţă elastică, nu lasă godeuri.

Leziunile se însoţesc de o senzaţie de tensiune.

Histopatologic, procesul de exoseroză interesează iniţial hipodermul, edemul luînd un aspect difuz. În acest stadiu nu se produce compresiunea terminaţiilor nervoase şi lipseşte pruritul, edemul însoţindu-se numai de senzaţia de tensiune. Cînd exoseroza invadează şi dermul, tumefacţia devine mai dură, mai bine limitată şi se însoţeşte de prurit, luînd pe alocuri forma unei urticarii gigante. Cînd accesele de edem Quincke se produc repetat la nivelul feţei, timp îndelungat, se poate ajunge la un facies buhăit, inestetic, cu buze îngroşate, deformate, cvasi mixedematos.

Manifestări pe mucoase. Intensitatea şi frecvenţa atingerilor mucoase nu este nici pe departe excepţională, constituind adevărata gravitate a acestei boli.

Scanned with OKEN Scanner

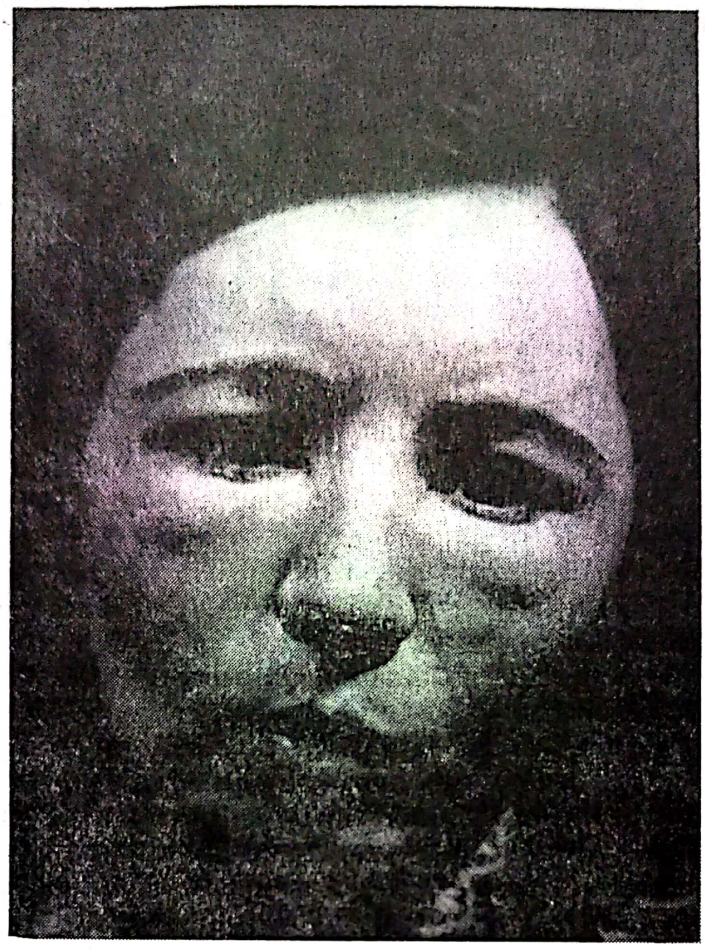


Fig. 20 — *Edem Quincke al feței.*

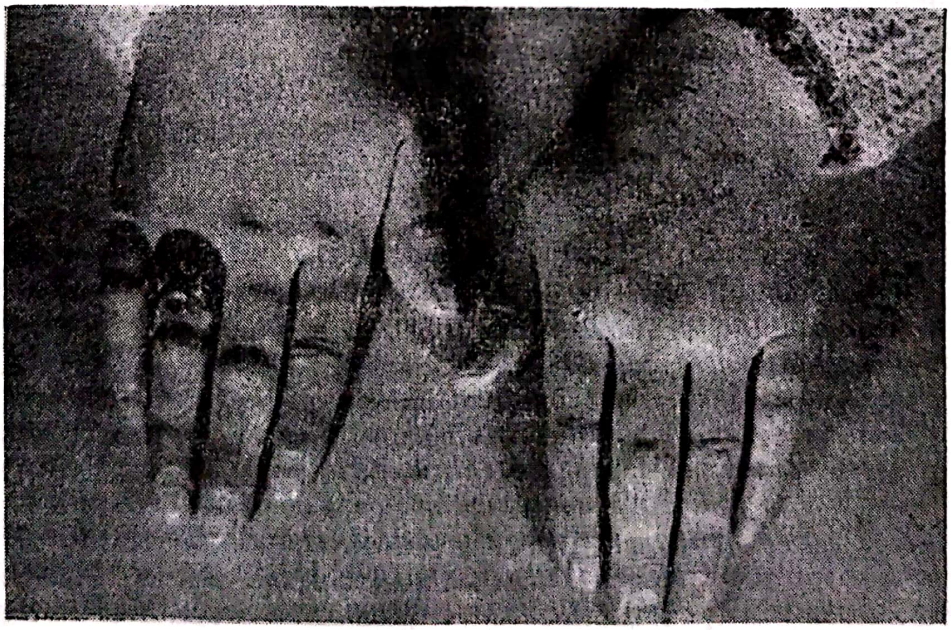


Fig. 21 — *Edem Quincke al mâinilor.*

Scanned with OKEN Scanner

Interesarea cavității bucale și a limbii (11,50% — Lavacquerie), a laringelui și glotei în 24,5% cazuri, merge de la simplă jenă locală cu disfagie și cîteodată cu disfonie, pînă la dispnee supărătoare în 5% din cazuri (Lavacquerie și Hazard) și senzație de sufocație.

Edemul bucofaringian, submucos, este asociat de obicei cu edemul feței. Obrajii sînt tumefiați și induraţi pe versantul cutanat și interiorul gurii. Acest edem poate invada toată fața.

Alteori, tumefierea este limitată, adiacentă rebordului gingival, simulînd un abces dentar. Edemul lingual nu este rar, limba tumefiată poate umple cavitatea bucală și proemina între arcadele dentare. Masticația și fonația pot fi împiedicate și saliva se scurge spre comisura bucală. Vălul palatin, lueta, amigdalele pot fi interesate. Dispariția bruscă, spontană a tulburărilor și existența unor antecedente asemănătoare, permit diagnosticul de edem Quincke.

Edemul laringean se instalează concomitent cu edemul bucofaringean. Debutul este brusc, cu sufocare, senzație de obstacol la nivelul feței anterioare a gîtului, afonie, tendința de asfixie. Bolnavul este agitat, prezintă tiraj suprasternal, poate expectora sînge. Acest tablou dramatic durează cîteva clipe pînă la 1/2 oră, ca apoi respirația să se restabilească progresiv. Vocea rămîne abia perceptibilă cîteva ore. Într-o serie de cazuri, în afara intervenției terapeutice imediate, edemul progresează fulgerător, asfixia putînd fi letală.

Examenul laringoscopic permite să constatăm tumefierea mucoasei, inițial roșietică și apoi translucidă. Cînd edemul este total, epiglota și pliurile aritenoepiglotice maschează cavitatea laringeană. După crize, laringele își reia aspectul normal. Oprirea bruscă a accidentelor, cu *restitutio ad integrum*, permit stabilirea diagnosticului, chiar de la prima criză.

Edemul laringean se poate asocia cu edem traheobronșic, simulînd crize astmatiforme.

Tulburări digestive se observă destul de des, edemul la nivelul intestinului traducîndu-se printr-un debaclu diareic, care a fost întîlnit de Lavacquerie și Hazard în 4,5% din cazuri.

Edemul cerebromeningeal a fost întîlnit de autorii de mai sus în 8 din 320 de cazuri. Manifestările cele mai frecvente sînt: cefalee, vertije, crize comițiale, pierderea cunoștinței, uneori tulburări auditive, viscerale, plegii, afazie. În aceste cazuri, este indispensabil un examen neurologic, electroencefalografic, spre a se vedea gradul interesării și persistența leziunilor.

Manifestări alergice asociate. Edemul Quincke este mai adesea asociat cu urticaria gigantă, care îl precede sau îi urmează. Lavacquerie și Hazard au găsit urticarie în antecedentele personale la 57,5% din cei 320 de pacienți cu edem Quincke studiați, eczema la 12,8%, rinită spasmodică la 14,6% și astm la 8,1%. În ce privește asocierea cu o formă frustă sau chiar cu un veritabil șoc anafilactic, amintim că noi am întîlnit destul de frecvent aceste manifestări intricate. În apariția edemului Quincke și a urticariei intervin

Scanned with OKEN Scanner

condiţii favorizante, legate de terenul individual sau familial, rolul prioritar avîndu-l însă factorii sensibilizanţi, alergenii.

Redăm mai jos cîteva date în legătură cu factorii etiologici ai acestei manifestări, mai mult privind ponderea lor statistică în determinarea afecţiunii.

Lavacquerie şi Hazard arată că în edemul Quincke etiologia apare deosebit de evidentă numai în acele manifestări ce survin imediat, la cîteva minute după injectarea unui medicament, după o înţepătură de insectă, la frig, după efort fizic etc. La 113 din 320 de pacienţi studiaţi, autorii mai sus-citaţi au întîlnit ca factor responsabil de declanşarea bolii medicamentele. Dintre acestea, în ordinea frecvenţei citäm: aspirina, amidopirina, antipirina, penicilina, alte antibiotice, anestezicele locale, sulfamidele. Blamoutier incriminează farmacalergenii în 43,4% din cele 125 de cazuri de edem Quincke urmărite.

În ce priveşte trofalergenii (peşte, ou, carne de porc), P. Blamoutier a găsit o asemenea etiologie la 34,6% din cele 125 de cazuri studiate, iar Lavacquerie şi Hazard au reţinut numai în 4 din 320 de cazuri alimentele ca unică şi singură cauză a edemului Quincke. Din experienţa noastră rolul trofalergenilor este totuşi mai important.

În absenţa unei etiologii uşor de găsit, trebuie căutată alergia bacteriană. Investigaţia alergologică trebuie efectuată atît pe plan clinico-anamnestic, cît şi de laborator (teste cutanate, examene biologice etc.) şi confirmată prin proba terapeutică.

Blamoutier a întîlnit o etiologie bacteriană la 22,7% din cazuri. Lavacquerie şi Hazard arată şi ei că în etiologia edemului Quincke un loc important îl ocupă factorii infecţioşi (streptococ, stafilococ, coli, proteus, enterococ) din focarele latente rinofaringiene, dentare, bronşice etc., ca şi din focarele de micoză interdigitală.

Frecvent, anamneza unui bolnav cu edem Quincke declanşat de aspirină ne orientează de la început către ideea unei alergii bacteriene. Aceasta datorită faptului că atunci cînd aspirina este metabolizată în organism, unul din metaboliţii săi se combină electiv cu o proteină microbiană, dintr-un focar infecţios cronic, formînd un antigen complet, care va provoca un edem Quincke. Mult mai rar se întîlnesc ca agenţi etiologici pneumalergenii, agenţii fizici (frigul, lumina etc.).

De multe ori se intrică factori multipli. Declanşarea crizelor este influenţată de starea sistemului nervos şi de tulburări endocrine preexistente.

La un important număr de cazuri (36% după Blamoutier sau după alţi autori un coeficient şi mai ridicat), nu pot fi determinaţi factorii etiologici, cu toate progresele realizate în metodele de investigare. Desigur că în asemenea situaţii o anchetă etiologică făcută cu grijă şi răbdare poate aduce un preţios aport.

În ce priveşte edemul Quincke care apare pe fondul unei dispoziţii atopice, trebuie spus că există forme ce evoluează simultan sau succesiv, la aceeaşi persoană, cu alte manifestări atopice sau este prezent şi la alţi membri ai familiei.

Scanned with OKEN Scanner

Clasificarea urticariilor şi edemului Quincke pe criterii etiopatogenice

Din punct de vedere etiopatogenic, aceste reacţii se pot clasifica în manifestări alergice şi manifestări nealergice.

1. **Reacţiile alergice** au la baza lor conflictul antigen-anticorp şi se caracterizează prin pozitivitatea testelor de evidenţiere a anticorpilor *in vivo* şi *in vitro*. Se admite că circa 1/3 din urticarii sînt de natură alergică. Acest tip de manifestări alergice se pot datora mai multor mecanisme imunoalergice umorale.

a) *Reacţii antigen-anticorpi reaginici* fixaţi la suprafaţa mastocitelor şi bazofilelor, la pacienţi cu dispoziţie atopică mai mult sau mai puţin evidentă, cu liberarea de histamină fără intervenţia complementului. Acest mod de producere este caracteristic reacţiilor de tip I din clasificarea lui Coombs şi Gell.

b) *Reacţii urticariene induse prin mecanismul de fixare a complementului pe complexul antigen-anticorpi nereaginici, IgG şi IgM*, mod de acţiune ce se presupune că intervine în unele urticarii medicamentoase, ca şi în reacţiile urticariene ce întovărăşesc colagenozele şi afecţiunile neoplazice sistemice (boală Hodgkin, mielom multiplu), asociate cu modificarea mecanismului imunitar, cu formarea de agregate proteice, capabile să fixeze complementul şi apoi, în final, să ducă la liberarea de histamină.

c) *Reacţii în cadrul patologiei complexelor imune circulante*, model ce se întîlneşte în boala serului, unde, prin depunerea complexelor imune în peretele vascular şi lezarea acestora, îşi fac apariţia în a 9-a zi, manifestări cutanate, articulare, cardiace, glomerulonefritice (reacţia tip III din clasificarea lui Coombs şi Gell).

d) Adesea, şocul anafilactic este precedat de urticarie intensă. Mecanismul reacţiei anafilactice este foarte complex şi în mare este datorit liberării masive de histamină şi alte substanţe vasodilatatoare în cursul unei reacţii antigen-anticorpi anafilactizanţi, fixaţi la suprafaţa celulelor (mastocite, bazofile, celule endoteliale, pericite).

La om, rolul principal de anticorpi anafilactizanţi îl asigură anticorpii homocitotropi, reaginici, IgE. În patogenia şocului anafilactic intervin, în afara histaminei, şi alţi factori: kininele, factorul de coagulare, liberarea enzimelor proteolitice, adezivitatea plachetelor şi leucocitelor, leziuni vasculare etc. Apar şi alţi anticorpi, de ex. anticorpii precipitanţi IgG cu rol patogenic mai puţin important.

2. **Manifestările urticariene neimunologice** sînt datorite liberării de histamină şi a altor substanţe vasodilatatoare printr-o simplă reacţie chimică reversibilă, care necesită intervenţia serinesterazei active asupra membranei celulare. Acest proces necitotoxic, de liberare a granulelor mastocitare secretoare de histamină, poate fi provocat de numeroşi agenţi, aşa-zişi liberatori de histamină. Dintre aceştia amintim unele medicamente: opiacee, antibiotice (polimixina), tiamina, substanţe cu greutate moleculară mare (dextran), veninuri de plante, insecte etc., unele alimente (fragile, citricele), liberatori

Scanned with OKEN Scanner

endogeni (acetilcolina); de asemenea, o activare neimunologică a sistemului complementului, alta decît în conflictul antigen-anticorp, poate avea aceleași consecinte asupra liberării de mediatori biologici vasodilatatori.

Patogenie

O verigă patogenică comună, cea mai importantă, cel mai adesea finală a aproape tuturor mecanismelor ce duc la apariția diverselor forme de urticarie și de edem Quincke, o constituie liberarea de histamină. Acest punct de vedere stă de altfel la baza concepției patogenice uniciste mai vechi a lui Lewis, nuanțată și completată mai recent de Thompson (1968). Histamina este nu numai activă ca vasodilatator, ci, spre deosebire de serotonină, bradikinină și SRS, ea provoacă prurit, simptom dominant al reacțiilor urticariene.

Reacția antigen-anticorp din urticariile alergice, ca și factorii care induc urticariile nealergice, au numeroase raporturi cu alte sisteme biologice, ce se pot intrica în patogenia urticariei, printre care amintim: sistemul kininelor, factorii de coagulare și fibrinoliză, factori de permeabilitate, ca și sistemul complementului. Trebuie cunoscut, de asemenea, rolul unor mediatori ai sistemului nervos, de ex. al acetilcolinei și relațiile antagoniste dintre histamină și mediatorii adrenergici, catecolaminele.

Întrucît histamina are rolul patogenic cel mai important, vom discuta la început și mai pe larg această verigă patogenică și corelațiile sale cu alte sisteme și substanțe biologice. De altfel, din punct de vedere patogenic, Rimbaud împarte schematic urticariile în trei tipuri, după mediatorii chimici responsabili de apariția acestora: *urticarii histaminice* cu IDR la histamină intens pozitivă; urticarii colinergice cu test pozitiv la acetilcolină și urticarii de tip intermediar (Huriez), în care testele sînt pozitive atît la histamină, cît și la acetilcolină.

Localizarea și biosinteza histaminei. Celulele cele mai bogate în histamină sînt mastocitele și leucocitele bazofile. O cantitate redusă de histamină este prezentă și în polinuclearele neutrofile și eozinofile, precum și în plachetele sanguine. La om, aminele plachetare ar juca un rol în urticariile din boala serului. În urticariile ce însoțesc șocul anafilactic sau boala serului, histamina se poate forma și în celulele endoteliului capilar.

Biosinteza histaminei. Histamina se formează prin decarboxilarea histidinei sub acțiunea histidindecarboxilazei. Substanțe capabile să inhibeze *in vivo* histidindecarboxilaza sînt: glucocorticoizii, indometacina, vitamina C, nitroglicerina (Hipostamine), iar *in vitro* precursorii catecolaminelor, metildopa, dopamina, pirocatechina etc.

Mecanisme patogenice privind liberarea histaminei și a altor substanțe vasoactive ce intervin în alergia umorală, în reacțiile urticariene

Se apreciază că în geneza urticariei rolul cel mai important îl are histamina eliberată cu precădere din mastocite și bazofile. Ipotetic, se consideră că există și o liberare lentă (Shayer), fiziologică, permanentă, a acestei substanțe, cu rol

Scanned with OKEN Scanner

în reglarea locală a vasomotricității, secreție în echilibru cu acțiunea antagonistă a catecolaminelor.

Vom discuta, în continuare, diversele modalități prin care se face liberarea histaminei și altor mediatori biologici vasoactivi în cursul reacțiilor urticariene. Astfel, liberarea histaminei se poate face sub *influența conflictului antigen-anticorpii* complexului Ag-reagine (IgE), fără fixarea complementului; a complexelor imune Ag-IgG și Ag-IgM cu fixarea complementului. Acestea sînt susceptibile să provoace liberarea histaminei și a altor substanțe vasoactive pe două căi: pe de o parte prin activarea sistemului complementului și formarea anafilatoxinei și, pe de altă parte, prin agregarea plachetelor.

În afara căii imunologice de liberare a histaminei și altor mediatori vasoactivi, aceasta se mai poate realiza prin orice altă substanță susceptibilă de a activa sistemul complementului și a-l determina la formarea anafilatoxinei, urmată de liberarea histaminei. Liberatorii chimici direcți ai histaminei au și ei, bineînțeles, acest rol.

I. **Liberarea histaminei sub influența conflictului antigen-anticorpi**, cunoaște următoarele căi:

A. *Reacția antigen-anticorpi reaginici.* Reaginele alergice, anticorpi circulanți responsabili de alergia umorală, sînt IgE, imunoglobuline care nu intră în nici una din clasele de imunoglobuline descrise mai înainte: IgA, IgM, IgD, IgG (Ishizaka, 1966). Reaginele au o viață scurtă și o greutate moleculară de aproximativ 190 000, cu o constantă de sedimentare de 8S și nu trec prin bariera placentară. În proba de transfer pasiv Prausnitz-Küstner este nevoie de un interval de 24—48 de ore pentru fixarea lor pe țesuturi, fixare ce persistă cîteva săptămîni. Titrul IgE serice variază în mod obișnuit între 248 nanograme/ml și 1000 nanograme/ml, putînd ajunge la unii atopici la 1400 și chiar la 14 000 nanograme/ml. Aceste titruri pot fi mai crescute în timpul reactivării bolii. Un titru seric mai scăzut, la acești pacienți, denotă fixarea IgE pe țesuturi, pe celule țintă (mastocite, bazofile), fapt demonstrat prin metodele de imunofluorescență, în dublu strat, pe biopsii cutanate la maimuțe (Goofriend) sau prin autoradiografii utilizînd seruri anti-IgE.

Reacția antigen-reagine are loc la suprafața celulelor (mastocite, bazofile), formîndu-se astfel complexul Ag-IgE fără intervenția complementului. Ca o consecință a acestei reacții are loc liberarea histaminei. Reacția Ag-IgE necesită anumite condiții în ce privește concentrația antigenului, un anumit titru al anticorpilor reaginici, un anumit pH, prezența oxigenului, o concentrație favorabilă a ionilor Ca^{++} și Mg^{++}. De asemenea, este nevoie ca celula să fie vie, reacția nefiind citolitică. Liberarea histaminei se realizează ca o funcție secretorie din partea mastocitelor sau bazofilelor, ca un fenomen de membrană reversibil, în care intervine serinesteraza activată de către complexul Ag-IgE. Blocarea acestei enzime la nivelul grupului hidroxil reduce și inhibă liberarea de histamină.

Interrelațiile dintre histamină și catacolamine. Cu mai mulți ani în urmă, Shild a descoperit puterea inhibitorie a adrenalinei asupra liberării histaminei și a altor mediatori vasculari ce iau naștere în urma conflictului antigen-anticorpi reaginici.

În ultimii ani, după identificarea reaginelor cu IgE, descoperirea lui Shild a fost punctul de plecare al unor importante cercetări ale lui Sutherland, Robin-

Scanned with OKEN Scanner

son și Butcher, lucrări ce au clarificat foarte mult această problemă în special prin cunoașterea rolului moleculei de AMP ciclic (3'5"-adenozin-monofosfat ciclic) în metabolismul energetic celular.

Potrivit unei scheme ce o redăm mai jos (fig. 22), ATP (adenozintrifosfatul) este transformat sub acțiunea unei enzime specifice, a adenilciclazei, strict localizată în membranele celulare, în AMPc și pirofosfat.

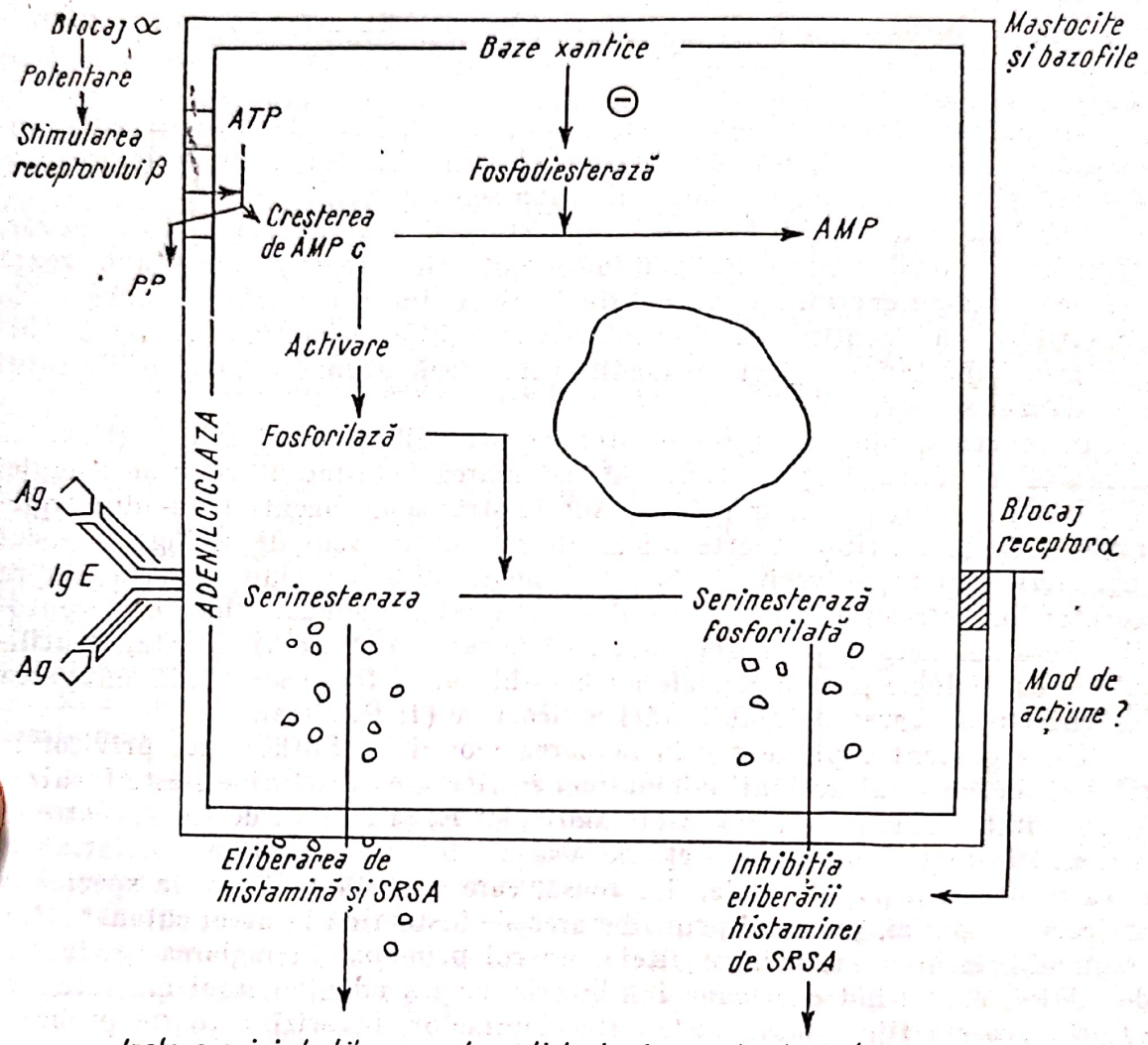


Fig. 22 — *Schemă privind mecanismele patogenice în urticarie.*

AMPc activează kinazele care fosforilează diferitele enzime specifice ale metabolismului celulei în cauză. Acțiunea AMPc diferă după natura enzimelor asupra cărora acționează și a substratelor celulare ale acestor enzime, având sub dependența sa procese foarte diferite precum: glicoliza, lipoliza, cetogeneza, pigmentogeneza.

Diverși hormoni, printre care adrenalina, activînd adenilciclaza la nivelul celulelor țintă, favorizează și mai mult transformarea ATP în AMPc.

Scanned with OKEN Scanner

În lumina lucrărilor lui Sutherland este foarte probabil că adrenalina intervine cu efect inhibitor asupra liberării histaminei prin intermediul AMPc, pe care îl fac să crească, stimulînd adenilciclaza mastocitară, adică beta-receptorii adrenergici. La rîndul său, AMPc, mult crescut prin stimulul beta-adrenergic, inhibă prin fosforilare serinesteraza şi ca atare liberarea histaminei.

Aşa cum am remarcat, adrenalina în doze mici stimulează beta-receptorii adrenergici, provocînd o relaxare a muşchilor netezi, şi o vasodilataţie, în timp ce în doze forte stimulează alfa-receptorii. Această din urmă acţiune a sa maschează efectele sale beta-adrenergice şi are ca urmare o vasoconstricţie şi contracţie a muşchilor netezi.

Aşa cum au arătat Orange, Austin W. şi Austen K., blocarea receptorilor beta-adrenergici prin propranolol diminuă efectul inhibitor al adrenalinei asupra degranulării mastocitelor în plămînul uman sensibilizat.

Alfa-blocanţii inhibă liberarea de histamină (ergotamina). Într-adevăr, blocarea receptorilor alfa (dibenzamină, ergotamină, regitină etc.) favorizează acţiunea beta-adrenergică a adrenalinei. Doze infinitezimale de adrenalină administrate cu o cantitate de diethylcarbazive (alfa-blocant), provoacă o inhibiţie mai importantă a liberării mediatorilor decît atunci cînd alfa-blocantul este utilizat singur.

În practică, blocarea alfa-receptorilor prin dihidroergotamină acţionează favorabil în urticarie, potenţializînd stimularea beta-receptorilor adrenergici la doze foarte mici de adrenalină. Administrarea de agenţi beta-adrenergici (adrenalină în cantitate foarte mică, cît rămîne pe acul de seringă în şocul anafilactic sau în pulverizaţii în astm) poate avea o acţiune directă asupra receptorilor beta-adrenergici ai celulelor musculare netede. Blocarea receptorilor beta-adrenergici prin propranolol (Avlocardyl) (Visken), substanţe utilizate în cardiologie pentru efectele lor beta-blocante, fac susceptibilă agravarea sau chiar provocarea de manifestări urticariene (I. P. Escaude).

Un argument suplimentar în favoarea teoriei lui Sutherland, privitor la rolul şi mecanismul acţiunii adrenalinei în liberarea histaminei, este furnizat de activitatea antagonistă a prostaglandinelor E_1 şi E_2 faţă de această catecolamină. Prostaglandinele au o acţiune vasodilatatoare; injectarea lor intradermică provoacă o papulă roşie, dureroasă, care persistă 1—2 ore în special la urticarieni cronici, probabil prin liberarea de histamină la nivel cutanat. Prostaglandinele ar avea, printre altele, un rol principal în reglarea producţiei de AMPc, exercitînd o acţiune inhibitorie asupra adenilciclazei membranare şi prin aceasta fiind antagoniste catecolaminelor, favorizînd foarte probabil prin mecanismul amintit liberarea histaminei.

În ceea ce priveşte *terenul* — dispoziţia atopică — pe care se desfăşoară reacţia antigen-anticorpi reaginici, Szentivanyi consideră că defectul biochimic fundamental al atopicilor rezidă într-un deficit de adenilciclază membranară. Parrot, Urquia şi Laborde, în 1952, susţin că la baza terenului atopic ar sta absenţa sau diminuarea unei fracţiuni globulinice capabilă să protejeze contra histaminei, fracţiune cu putere histaminopexică. Există desigur şi alţi factori care contribuie la stabilirea terenului atopic, dar problema fiind încă puternic controversată, nu vom intra în amănunte aici.

Corelaţii clinice. Mecanismul Ag-IgE fixaţi pe mastocite şi bazofile cu liberarea de histamină, SRSA şi alţi mediatori vasoactivi, poate fi implicat în

Scanned with OKEN Scanner

numeroase forme de urticarii alimentare, în urticarii la înţepături de insecte, la pneumalergene etc.

B. *Reacţia antigen-anticorpi nereaginici.* În unele reacţii urticariene imunologice, liberarea histaminei şi a altor mediatori biochimici poate avea loc sub influenţa complexelor Ag-IgG sau Ag-IgM şi a activării complementului, folosind două căi: 1. prin formarea anafilatcxinelor; 2. prin agregarea plachetelor.

1. Complexele antigen-anticorpi nereaginici IgG sau IgM se fixează prin fragmentul Fc al moleculei anticorpului din complexul imun pe componenta C_1q a complementului, moment ce constituie primul stadiu al activării sistemului complementului. Într-adevăr, fixarea moleculei antigenului prin determinanţii antigenici pe cele două situri de combinare a IgG (sau IgM), induc modificări sterice ce fac posibilă acroşarea C_1q la nivelul Fc.

Se recunoaşte astfel că orice complex imun sau orice substanţă (agregate proteice, endotoxine bacteriene) sînt capabile să activeze C_1 şi C_3 şi susceptibile prin intermediul formării anafilatoxinelor să libereze histamina.

Această primă cale a activării în cascadă a sistemului complementului se opreşte la anafilatoxine sau subcomponenţii C_3a (anafilatoxina I) şi C_5a (anafilatoxina II).

Anafilatoxinele se distrug foarte repede pe cale enzimatică. Rolul lor, între altele, este acela de a activa serinesteraza care intervine în modificările reversibile de membrană celulară a mastocitelor şi bazofilelor sensibilizate şi liberează printr-un proces necitolitic histamina din granulele celulelor amintite. Acest mecanism este presupus în foarte multe urticarii de tip medicamentos, ca şi în urticaria care se asociază colagenozelor sistemice.

Această cale nu intră în discuţie în urticaria din boala serului.

2. Liberarea histaminei din plachete prin adeziunea şi agregarea lor, cunoaşte mai multe mecanisme:

a) Complexele imune Ag-IgG sau Ag-IgM induc activarea sistemului complementului, folosind calea proactivatorului C_3 şi declanşează un lanţ de reacţii care duc la adeziunea plachetelor (C_3) la agregare şi în final la liza lor (C_8, C_9) şi la punerea în libertate a histaminei.

b) O liberare necitolitică a histaminei din plachete se poate efectua de către complexele imune în prezenţa neutrofilelor. Ea n-ar necesita intervenţia sistemului complementului, cel puţin a ultimelor componente C_6—C_9.

c) O liberare necitolitică a histaminei din plachete a fost observată experimental în prezenţa complexelor zymosan/anticorpi antizymosan şi a celor trei prime componente ale complementului.

C. Un al treilea mecanism imunopatologic particular poate fi întîlnit în urticaria din boala serului, datorită *depozitării complexelor imune în peretele vaselor.*

Boala serului apare a 9-a zi după injectarea serului şi se caracterizează prin manifestări cutanate, articulare, renale, cardiace. Urticaria cu caracter acut constituie unul din simptomele cele mai frecvente.

Vom reda mai jos una din ipotezele cele mai recente asupra primelor etape din boala serului (Cochrane, 1971). Acest autor arată că leucocitele bazofile

Scanned with OKEN Scanner

sensibilizate, purtătoare de IgE (reagine) pe care s-a fixat antigenul speicfic, formează complexe (bazofile-IgE-Ag) numite de Henson factor solubil. Acest factor este capabil să antreneze adeziunea şi apoi agregarea plachetelor, a căror formă devine sferică, şi să ducă la liberarea necitolitică a histaminei şi a altor amine vasoactive, fără intervenţia complementului în această primă fază. Cochrane afirmă că aminele plachetare joacă un rol important în urticaria din boala serului. Această interpretare patogenică a bolii serului este în contradicţie cu teoria clasică a fixării complementului prin componentul C_1q pe fragmentul Fc al anticorpilor din complex şi prin aceasta, a activării în lanţ a sistemului complementului pînă la anafilatoxine, care liberează histamina printr-o acţiune necitolitică din mastocite, datorită acţiunii serinesterazei active la nivelul membranei celulare.

Acţiunea inhibitorie a heparinei, capabilă să protejeze animalele supuse la doze letale de liberatori chimici prin legarea complementului şi, ca atare, prin inhibarea activării lui, ar fi un argument în favoarea teoriei clasice, dacă heparina nu ar avea şi o acţiune inhibitorie asupra agregării plachetare prin acţiunea sa antitrombină (ea măreşte, experimental, mobilitatea electroforetică a plachetelor). Teoria privind calea de liberare a mediatorilor vasoactivi prin agregarea plachetelor, poate fi acceptată ca mai plauzibilă decît calea de activare a sistemului prin C_1 sau prin proactivatorul C_3, deoarece complexele imune ce participă în peretele vaselor se formează, în boala serului, în condiţii de exces de antigeni, care inhibă folosirea sistemului complementar, sistem activat în situaţii de exces de anticorpi.

Componenta C_3 este indispensabilă însă în al doilea timp al reacţiei.

Histamina şi celelalte substanţe vasoactive liberate din plachete provoacă vasodilataţie şi permeabilitate capilară crescută. Membrana bazală ce înconjoară capilarele acţionează ca un filtru, prin care pot trece numai complexele cu o talie asemănătoare cu aceea a proteinelor avînd constanta de sedimentare 19S, pentru a se depune în pereţii vasculari, mai ales la bifurcaţii.

Depozitele de complexe imune atrag o reacţie inflamatoare cu un însemnat aflux de neutrofile.

Pentru adeziunea lor este indispensabilă prezenţa componentei C_3 a sistemului complementar, dat fiind puterea sa chemotactică, precum şi prezenţa C_5 şi C_6. Prin alterarea polinuclearelor se eliberează enzime lizozomale, SRSA, kalicreinogen.

Corelaţii clinice. În afară de urticariile din boala serului, printr-un mecanism identic s-ar putea explica apariţia erupţiilor medicamentoase de a 9-a zi.

Farmacalergenii, de obicei haptene, se leagă de un suport, un *schlepper*, pentru a forma un antigen complet. Prin mecanisme similare urticariilor din boala serului, apar urticarii crioglobulinemice, cele din viroze, precum şi cele din hepatita epidemică şi din mononucleoza infecţioasă.

Acţiunea complexului antigen-anticorpi nereaginici asupra altor sisteme. Complexele Ag-Ac nereaginici sînt capabile să activeze primul component al sistemului complementului şi să iniţieze activarea complementului în lanţ; ele pot activa, de asemenea, sistemul fibrinolizei, formarea kalicreinei, a plasminei; mai activează factorul XII, factorul Hagemann care, în afara rolului pe care îl are în coagulare, activează şi sistemul complementului, al kininelor şi fibrinolizei.

Scanned with OKEN Scanner

Există şi alte interrelaţii, precum activarea complementului de către plasmină şi kalicreină sau activarea sistemului kininelor de către plasmină şi sistemul complementului.

Merită a fi menţionate raporturile complexe ce s-au observat între severitatea unor forme de urticarie şi de şoc anafilactic după seruri, ingestie de medicamente, alimente, produşi iodaţi şi activarea într-un anumit grad a fibrinolizei în prima fază a inflamaţiei. Mărirea permeabilităţii poate prin ea însăşi să provoace o creştere locală a activatorilor fibrinolizei; acelaşi efect îl au mediatorii ca serotonina şi acetilcolina. La rîndul său, creşterea fibrinolizei, aşa cum arată Inderbitzin, măreşte permeabilitatea vasculară.

După Ryan şi colab., răspunsul inflamator se poate împărţi în două faze: una precoce şi alta tardivă. Faza precoce este caracterizată printr-o mărire a permeabilităţii, în special la nivelul venulelor, şi este indusă de mediatorii biochimici; în acest prim stadiu fibrinoliza este normală sau crescută.

În faza tardivă, concomitent cu un aflux de polinucleare şi plachete, se poate observa prezenţa unui depozit de fibrină, datorit probabil unei inhibiţii a fibrinolizei prin inhibitori aduşi de polinucleare, plachete sau veniţi din epiderm. Creşterea permebilităţii capilarelor în acest stadiu s-ar datori afluxului celular şi unei obliterări venulare în aval, liberării histaminei din plachete, kalicreinogenului şi a SRSA din globulele albe.

Aceste date fiziopatologice merită a fi discutate şi în raport cu întrebuinţarea pe plan terapeutic a acidului ε-aminocaproic, care s-a arătat eficace în alergia umorală, în boala serului şi în unele intoleranţe în care s-a pus în evidenţă un proces fibrinolitic. Acidul ε-aminocaproic este un inhibitor al esterazelor, a căror acţiune este susceptibilă a duce la formarea de produşi vasodilatatori (kinine, histamină).

Eficacitatea sa a fost relevată prin prevenirea unor manifestări alergice în cursul transfuziilor, a unor purpure trombocitopenice imunologice, a unor afecţiuni alergice dermatologice (Yokohama, Laugier). Alţi autori au evidenţiat remarcabila sa acţiune terapeutică în cursul unor manifestări alergice severe, în cazuri de intoleranţă la produşi iodaţi de contrast şi alte manifestări alergice severe precum şocul anafilactic grav şi urticaria după seruri, medicamente etc., care se însoţeau şi de un proces fibrinolitic.

II. Urticariile nealergice

Am descris diversele tipuri de urticarii alergice care au ca bază etiopatogenică reacţia Ag-Ac, cu liberarea de histamină şi alţi mediatori vasoactivi (serotonina, SRSA etc.), conţinuţi în mastocite, leucocite, bazofile, plachete şi chiar în celulele endoteliale, substanţe care intervin în apariţia erupţiei urticariene. Pe lîngă aceste forme de urticarii imunologice, există şi grupul urticariilor nealergice. În aceste reacţii urticariene, intervin substanţe variate şi mecanisme neimunologice:

a) intervenţia substanţelor cu rol de liberatori direcţi ai histaminei şi ai altor mediatori vasoactivi din mastocite;

b) activarea complementului pe o altă cale decît prin reacţia Ag-Ac, dar avînd aceleaşi consecinţe în ce priveşte liberarea mediatorilor vasoactivi din mastocite, bazofile şi plachete;

Scanned with OKEN Scanner

c) activarea sistemului kininelor, substanţe vasodilatatoare a căror implicare în apariţia multor manifestări urticariene este certă;

d) activarea sistemului de coagulare şi fibrinoliză, ca şi al altor factori vasodilatatori.

Calea liberării chimice a histaminei şi a altor substanţe vasoactive de către liberatorii exogeni şi endogeni cu acţiunea directă asupra mastocitelor. Numeroşi agenţi chimici sînt capabili să degranuleze mastocitele *in vivo* sau *in vitro* printr-o acţiune directă asupra acestor celule. Astfel amintim: codeina, tiamina, polimixina B, tubocurarina, liberatori sintetici ca 48/80, dextranul. Această liberare este necitotoxică şi se face fără intervenţia reacţiei Ag-Ac sau a complementului, printr-o simplă reacţie chimică, reversibilă, la nivelul membranei celulare.

Pentru alţi autori, şi mai ales în cazul liberatorului sintetic 48/80, este nevoie de intervenţia serinesterazei active la nivelul membranei celulare.

Prin mecanismul de liberare directă a histaminei şi a celorlalte substanţe vasoactive din mastocite, se pot explica şi leziunile urticariene de contact, în urma pătrunderii în piele a sucurilor şi veninurilor conţinute de unele plante sau injectate de unele insecte. Astfel iau naştere leziunile urticariene prin contactul tegumentului cu urzica (*Urtica urens*), care ar acţiona printr-o aldehidă formică, cu *thuya*, *rhododendron*, *primula*, cu omizile, meduzele urticante, cu unii păianjeni, pureci, furnici etc.

În leziunile urticariene datorite înţepăturilor de viespi, ar interveni atît substanţele vasoactive cît şi capacitatea acestui venin de a libera direct din mastocitele locale mediatori vasoactivi. Acest tip de leziuni urticariene pot fi produse la orice individ. La anumiţi pacienţi, în prealabil sensibilizaţi, erupţia se poate generaliza şi deveni foarte intensă, gravă, putînd apărea urticarie gravă, edem Quincke, şoc anafilactic, manifestări severe de alergie umorală.

În ce priveşte apariţia unor erupţii urticariene prin histaminoliberatori direcţi absorbiţi pe cale digestivă, amintim alimente ca: fragii, citricele etc. De asemenea, unele peptide, rezultate din digestia incompletă, la pacienţi cu deficienţe digestive, pot acţiona ca substanţe liberatoare de histamine şi alte substanţe vasoactive, mecanism ce se pare că intervine în aşa-zisa „urticarie acută accelerată“ (Kalnan), care apare la 6—12 ore sau 1—2 zile după ingestia unor alimente.

În patogenia urticariilor colinergice, acetilcolina ar avea, după unii autori, rolul de liberator endogen al histaminei. Sărurile biliare histaminoliberatoare *in vitro* ar putea avea *in vivo* o acţiune asemănătoare în mai mare măsură.

Mecanismul activizării neimunologice a complementului. Au fost descrise mai înainte unele forme de urticarie în care, prin intermediul complexelor Ag-Ac era activat sistemul complementului şi, ca o consecinţă a reacţiei în lanţ a acestui sistem, avea loc apariţia anafilatoxinelor şi eliberarea de histamină şi alte substanţe vasoactive.

Sistemul complementului este însă susceptibil a fi activat şi de numeroşi alţi factori în afara reacţiei imunologice Ag-Ac la nivelul componentei C_1 (prin agregate globulinice, crioglobuline, aglutinine la rece, plasmină) sau al componentei C_3 (prin endotoxine microbiene, inulină etc.), eliberarea de histamină

Scanned with OKEN Scanner

făcîndu-se în final prin intermediul anafilatoxinei. Aceste aspecte patogenice sînt dezvoltate mai în amănunţime la capitolul privitor la edemul ereditar.

Activarea sistemului kininelor. Sistemul kininelor este foarte probabil interesat în formele cronice ale reacţiilor urticariene. În acest context patogenic, el are numeroase interrelaţii cu sistemul complementului, al coagulării şi fibrinolizei.

Kininele sînt polipeptide cu proprietăţi vasodilatatoare şi alergogene sintetizate din kininogen (alfa$_2$-globulină formată în ficat) sub influenţa kalicreinelor plasmatice. Şi plasmina este susceptibilă a forma kinine pornind de la kininogen, avînd însă un rol mai redus decît kalicreinele.

Kalicreinele plasmatice există sub forma inactivă de kalicreinogen, care se poate activa sub influenţa complexului Ag-IgG, a proteinelor precipitate, a plasminei, a factorului XII de coagulare. În ţesuturi, activarea kalicreinogenului se face sub influenţa IgE. Kininele formate sînt bradikinina şi kalidina, ce pot fi distruse rapid printr-o kininază plasmatică.

În ce priveşte acţiunea unor medicamente care se utilizează în terapia urticariilor, amintim că acidul epsilon-aminocaproic inactivează kalicreina, iar adrenalina stimulează activitatea kininazei; orice descărcare simpatico-generală antrenează, de obicei, o dispariţie aproape totală a bradikininei din sîngele arterial.

Kininele pot declanşa o hipersecreţie de histamină în ţesuturi, după cum, pe plan experimental, la cîine, s-a observat că injectarea de histamină sau liberatori de histamină, duce la creşterea kininelor, ca şi la activarea factorului XII de coagulare.

În baza observaţiilor personale asupra unor reacţii eritematopapuloase la kalicreină, la bolnavii cu urticarie cronică alergică şi nealergică, Juhlin şi Michaelson au emis părerea că kininele sînt responsabile de persistenţa erupţiei şi că în patogenia urticariei cronice ar avea un rol important deficitul de inhibitor al kalicreinei. Kininele ar mai interveni şi în etapa finală a urticariei colinergice şi în ultima fază a erupţiei din boala serului.

Dintre medicamentele cu efect competitiv faţă de kinine, amintim thioxantenul şi, mai puţin, imunostilbenul. Glucocorticoizii au şi ei o activitate antiinflamatorie şi antikininică prin blocarea kalicreinogenului.

Activarea sistemului fibrinolizei şi al coagulării. Lucrările lui Ryan au meritul de a fi inclus reacţiile urticariene alergice şi nealergice în fenomenele mai generale ale inflamaţiei şi de a le fi precizat mai bine locul. În acest context, trebuie înţeleasă, în aceste reacţii, şi implicarea patogenică a sistemelor fibrinolizei şi coagulării, care au multiple interrelaţii cu alte sisteme descrise mai înainte.

Într-adevăr, creşterea permeabilităţii prin histamină şi alţi mediatori vasoactivi provoacă, în manifestările pe care le discutăm, şi o creştere locală a activatorilor fibrinolizei, care acţionează mărind formarea de plasmină, factor care la rîndul său este capabil să activeze primul component al sistemului complementului. La rîndul său fibrinoliza creşte şi mai mult permeabilitatea vasculară. Activatorii tisulari liberaţi de endoteliul vascular au o contribuţie importantă în fibrinoliză.

Scanned with OKEN Scanner

Mac Farlane şi Biggs au observat o creştere a fibrinolizei în urticaria colinergică.

De asemenea, nu trebuie ignorat rolul posibil al activării sistemului coagulării în aceste manifestări umorale, al factorilor capabili să inducă creşterea numărului plachetelor, adeziunea şi agregarea lor. Aşa cum am arătat, plachetele au, probabil, un rol important în mecanismul patogenic în urticaria din boala serului.

Diagnostic

Ancheta etiologică. Succesele terapeutice în urticarie depind de descoperirea factorului sau factorilor etiologici. Precizarea etiologiei este mai uşoară în urticaria acută, în timp ce urticaria cronică, chiar după investigaţii foarte atente, rămîne de cauză necunoscută. Majoritatea statisticilor relevă, în acest sens, 50—79% eşecuri. Alţi autori, ca Miller şi Freeman, afirmă că în 50% din cazuri, în baza unui studiu etiologic foarte atent şi minuţios, au obţinut rezultate optimiste, reuşind a cunoaşte satisfăcător factorii cauzali în 100% din cazurile studiate. Se apreciază că 22—33% din cazurile de urticarie ar fi de natură alergică, această etiologie fiind mult mai frecvent întîlnită în urticaria acută decît în cea cronică.

În cunoaşterea etiologiei alergice a unei urticarii, un rol de cea mai mare importanţă îl are anamneza, o foaie de observaţie cît mai completă, o anchetă etiologică minuţioasă, care pot preciza, de multe ori şi singure, reactogenii cu rol etiologic determinant. Prin prisma datelor obţinute de o anamneză cît mai completă, trebuie orientate şi investigaţiile paraclinice şi evaluate rezultatele obţinute. În lumina anchetei etiologice, trebuie apreciată, desigur, valoarea practică a tuturor datelor furnizate de metodele investigative de laborator.

În anumite condiţii, diagnosticul etiologic nu poate fi precizat decît prin ancheta etiologică, care trebuie făcută cu multă răbdare, repetată, cu ingeniozitate de poliţist sau, după aprecierea plastică a lui Gardiner, „cu inventivitatea lui Sherlock Holmes".

Datele anamnestice trebuie îndeaproape coroborate şi interpretate mai ales în funcţie de probele de excludere şi de provocare, atunci cînd aceasta este posibil.

Astfel, o cale foarte bună de precizare a agentului cauzal o constituie eliminarea sistematică a antigenelor sau a condiţiilor bănuite că ar avea un rol în determinarea urticariei. De obicei, la cîteva zile după îndepărtarea alergenului în cauză urticaria dispare. În sensibilizările la penicilină, leziunile pot persista mai mult.

În cele ce urmează, vom discuta diversele metode şi tehnici investigative de laborator ce contribuie la precizarea diagnosticului etiologic, alături de anamneză.

Metodele de dozare directă a imunoglobulinelor, îndeosebi a IgE, preconizate de unii cercetători, nu aduc o contribuţie utilă, bolnavii cu urticarie neprezentînd titruri crescute semnificativ. Amintim dintre aceste metode:

Scanned with OKEN Scanner

hemaglutinarea pasivă după Rollar, Coombs și colaboratorii, care folosesc un antigen figurat complex: globule roșii sensibilizate cu antigenul specific (IgE) prin intermediul unui ser antihematii; metoda de imunodifuzie, în care unul din reactanți este marcat radioactiv și citirea reacției se face prin autoradiografie; testul radioimunabsorbant dozează cantitatea de IgE prin gradul de fixare a anticorpilor specifici ce vor fi titrați cu ajutorul unui preparat standard de IgE radioactivă.

Metodele indirecte, mult mai mult folosite și mai utile, sînt foarte variate. Ele se bazează pe punerea în evidență a histaminei eliberate prin reacția antigen-reagine. Dintre acestea unele se practică *in vivo*, altele *in vitro*.

Testele cutanate sînt curent utilizate și ușor de practicat. Testul de scarificare poate rămîne adesea neconcludent, se utilizează de aceea cel mai adesea testele intradermice, folosindu-se 0,1 ml soluție de antigen. Citirea se face la 15—20 minute, prin evaluarea diametrului papulei formate, a eritemului înconjurător, prezența de pseudopode, apariția de reacții focale. În interpretarea reacției, trebuie să se țină seama de falsele reacții negative, care pot apărea în cazurile în care s-a investigat o zonă de tegument refractară și de falsele reacții pozitive, determinate de doze prea mari de antigen, precum și de reacții încrucișate cu un antigen înrudit.

Practicate corect și interpretate de persoane cu experiență, testele cutanate pot fi foarte utile în precizarea factorilor etiologici în urticarie. Trebuie subliniat însă riscul declanșării unor accidente alergice grave, mergînd pînă la șoc anafilactic.

Testul de transfer pasiv Prausnitz-Küstner constă în injectarea intradermică a serului de cercetat (0,1 ml) la un martor sănătos, fără antecedente alergice, urmată, la 24 de ore—4 zile, de injectarea antigenului. Reacția se citește după 15—20′. De menționat că serul va fi filtrat și controlat din punct de vedere bacteriologic și serologic (sifilis, antigen Australia).

Testul de transfer pasiv are mare valoare diagnostică și este considerat specific pentru evidențierea reaginelor. Acestea, fiind anticorpi homocitotropi (Becker și Austen), este necesară fixarea celulară prealabilă și transmiterea pasivă a sensibilității nu se poate face decît în cadrul aceleiași specii. Inconvenientul probei constă în faptul că serul poate conține diferite substanțe histaminoliberatoare, care pot determina false reacții pozitive.

Reacția de anafilaxie cutanată pasivă. Dintre animalele de laborator nu se poate folosi pentru transferul pasiv decît maimuța; această probă evită riscul transmiterii unei viroze la om.

Dintre metodele imunologice folosite *in vitro*, amintim transferul pasiv la nivelul țesuturilor de maimuță (ileon, fragmente de plămîn), prin fixarea imunoglobulinelor E din serul bolnavului la acest nivel și dozarea fluorometrică a histaminei eliberate la adaosul de antigen specific (C. Burtin, C. Soubrane).

Testul de degranulare a bazofilelor (Shelley, 1961) apreciază intensitatea degranulării bazofilelor obținute de la iepure sau șoarece în prezența serului de bolnav și a antigenului. Citirea se face comparativ cu un martor netratat cu antigen și anticorpi; se consideră pozitive reacțiile în care peste 30% din bazofile sînt degranulate.

Scanned with OKEN Scanner

Acest test a fost utilizat îndeosebi în alergia medicamentoasă. Se insistă asupra momentului practicării lui la bolnav: imediat după un accident alergic, serul nu conţine imunoglobuline E, iar dacă este practicat prea tîrziu de asemenea nu mai dă rezultate pozitive. În interpretarea testului de degranulare, trebuie avute în vedere şi degranulările spontane. Toate aceste condiţii fac să se observe un număr destul de mare de neconcordanţe faţă de T.T.L. şi nu permit să se acorde acestui test o valoare diagnostică prea mare.

În investigarea bolnavilor cu urticarie, se mai folosesc o serie de probe imunologice care explorează ambele tipuri de răspuns imunologic, atît cea serologică cît şi cea celulară.

Testul de transformare a limfocitelor (T.T.L.). Principiul acestei metode constă în observarea reacţiei limfocitelor bolnavului cultivate *in vitro* sub efectul antigenului. În cazul unei sensibilizări specifice, reacţia limfocitelor se traduce printr-o sinteză crescută de ADN şi ARN, creşterea volumului citoplasmatic, bazofilie intensă, creşterea activităţii mitotice. Testul este considerat pozitiv dacă un procent mai mare de 5% din celule au aspect blastic. T.T.L. a fost mult utilizat în diagnosticul alergiei medicamentoase, îndeosebi la penicilină, cînd riscul unei reacţii cu ocazia testului cutanat nu este neglijabil.

Hazard a subliniat concordanţa T.T.L. cu testele cutanate. Această probă explorează atît hipersensibilitatea celulară imunodependentă, cît şi participarea limfocitelor D la sinteza de IgE, ceea ce explică pozitivitatea testului în alergia umorală.

T.T.L. pozitiv are o mare valoare diagnostică, avînd în vedere că nu s-au semnalat teste fals pozitive; pot apărea însă teste fals negative, explicabile prin multitudinea factorilor care pot influenţa reacţia limfocitelor: imunosupresive, corticoizi, antiinflamatoare, tulburări de imunitate celulară.

Tehnica este complicată şi trebuie rezervată pentru cazurile mai dificile; în alergia umorală, se practică la bolnavii la care testele cutanate ar putea declanşa o reacţie anafilactică.

Testul rozetelor sau metoda imunocitoaderenţei, descrisă de Zaalberg (1964) şi de Nota, a fost aplicată în alergia medicamentoasă de Kruchaud şi Frei (1967). Este o metodă mai simplă şi mai rapidă dar furnizează rezultate inferioare celor pe care le dă T.T.L. Clasic, se consideră că în această reacţie participă limfocitele T, unii cercetători susţinînd însă că limfocitele B ar putea să determine la rînaul lor formarea de rozete. Reacţia constă în punerea în contact a limfocitelor separate din sîngele circulant al bolnavilor cu antigenul respectiv, care a fost adsorbit în prealabil pe suprafaţa hematiilor. În cazul unei reacţii pozitive, hematiile se aglutinează în jurul limfocitelor. Se apreciază proporţia acestor rozete la suta de limfocite.

Testul de migrare a leucocitelor explorează hipersensibilitatea celulară. El a fost găsit pozitiv de unii cercetători şi în alergia la penicilină. Prin intermediul acestui test se pune în evidenţă un factor secretat de limfocite în prezenţa antigenului specific, factor capabil să inhibe migrarea monocitelor.

Eozinofilia locală indusă specific de introducerea unui antigen se poate aprecia direct prin metoda ferestrei cutanate.

Scanned with OKEN Scanner

Urticariile medicamentoase

Reacţiile de tip alergic la medicamente s-au înmulţit enorm în anii din urmă, datorită creşterii numărului de specialităţi medicamentoase şi a consumului mare de medicamente. Încidenţa alergiei medicamentoase variază după diverse statistici între 2,5%—14,3% (programul Philadelphia), iar în ţara noastră, după datele de acum cîţiva ani ale Institutului de medicină internă, la 6,04% (I. Gr. Popescu).

Manifestările clinice de tip alergic la medicamente pot îmbrăca toate aspectele, de la şocul anafilactic şi reacţiile de tip boala serului, pînă la dermatite de contact la farmacalergeni.

Urticaria şi edemul Quincke reprezintă formele cele mai frecvente. I. P. Girard şi C. W. Beckner, pe 220 de cazuri de alergie la medicamente, întîlnesc în 83 cazuri manifestări de tip urticarie şi edem Quincke (37,7%), iar I. Gr. Popescu, pe 100 cazuri găseşte în 42 (41,5%) urticarie şi edem Quincke. În ce priveşte etiologia medicamentoasă, Ninulescu T. G. pe 152 de cazuri de urticarie, întîlneşte urticarie la farmacalergene într-un procent de 36,8%; ca unici factori etiologici în 27,7% şi asociaţi în 15,1%.

Urticaria de origine medicamentoasă apare la cîteva minute pînă la cîteva ore de la administrarea medicamentului, în unele cazuri la cîteva zile. În boala serului trec 10—14 zile pînă la apariţia manifestărilor patologice, care iau forma unei erupţii circinate, mici, pe membre, ce poate conflua luînd contur geografic, însoţită de febră, artralgii, adenopatie. Contactul preparant poate fi aparent (un tratament anterior) sau inaparent (cînd sensibilizarea are loc în împrejurările cele mai variate, manevrarea medicamentelor, seringa cu urme de penicilină, consum de alimente ce conţin penicilină etc.).

În ce priveşte alergenele, practic orice medicament, orice formulă magistrală sau preparat standardizat, pot produce reacţii de tip alergic. Administrarea îndelungată, abuzivă, în asocieri multiple (cocktailuri) creşte capacitatea alergizantă a medicamentului. Potenţialul sensibilizant al farmacalergenului depinde de structura sa chimică şi de modificările pe care el le încearcă în procesul metabolizării în organism.

Farmacalergenii sînt:

— compleţi, formaţi din medicamente cu structură proteică (ACTH, insulină, heparină, extracte de organe);

— incompleţi sau haptene: aşa cum se prezintă marea majoritate a medicamentelor cu structuri moleculare simple sau cristaloide. Aceştia, pentru a deveni antigeni compleţi, se leagă de un suport proteic, formînd „complexul antigenic", care circulă liber în plasmă sau fixat pe un suport celular (limfocit).

Aşa cum a demonstrat Landsteiner şi Iacobs, puterea antigenică a unui medicament de tip haptenă depinde de capacitatea sa de a se lega stabil prin legături covalente cu o proteină circulantă sau tisulară. Potrivit opiniei lui Beckmann, proteina furnizează suportul şi stimulul antigenic, iar haptena asigură specificitatea reacţiei. Unele medicamente devin antigenice numai după ce parţial s-au metabolizat în organism. Aşa se întîmplă în cazul penicilinei, la care s-a demonstrat că derivaţii penicilloil sînt practic componentele

Scanned with OKEN Scanner

antigenice, sensibilizante. Pe de altă parte, unele medicamente şi produse chimice dau naştere, în timpul degradărilor în organism, la metaboliţi comuni ca potenţial sensibilizat, fapt care duce la realizarea unor reacţii de sensibilizare încrucişată între diverse medicamente. Astfel de situaţii le întîlnim în cazul substanţelor aminate în poziţia „para", ca parafenilendiamina, sulfamidele, novocaina etc.

Dintre farmacalergenii puternic sensibilizanţi citäm:

— aminele primare în poziţia „para";

— medicamente proteice: serurile, sîngele transfuzat, extracte de organe, vaccinuri, hormoni în special insulina, contraceptivele orale, uneori ACTH;

— derivaţi barbiturici, fenotiazinele, pirazolona, frecvent analgezicele (aspirina, salicilaţii, fenacetina, piramidonul);

— frecvent întîlnite şi cu ridicat potenţial sensibilizant sînt antibioticele, penicilina în special, de asemenea streptomicina, kanamicina, teramicina, cloramfenicolul etc.

Adesea este incriminată procaina, injectată izolat sau în asociaţie cu alte medicamente pentru care ea joacă rolul de vehicul retard (bipenicilina). De asemenea, trebuie amintite antihistaminicele, care, după o ameliorare înşelătoare, legată de efectul lor farmacodinamic, pot fi cauza perenităţii urticariei.

Alergia medicamentoasă se poate intrica mai ales cu cea bacteriană, realizîndu-se şi o coalergie infecţioasă, în care medicamentul (ex. aspirina) constituie numai unul din factorii ce intervin în acest proces complex.

În principiu, medicamentul responsabil de provocarea urticariei intervine printr-un mecanism imunologic la un subiect sensibilizat în prealabil la acest produs. Aşa cum am mai arătat, sînt şi medicamente ce pot produce manifestări de tip urticarian, graţie unei acţiuni directe asupra sistemului enzimatic histaminoliberator al mastocitelor şi bazofilelor, fără intervenţia complexului Ag—Ac. Aceste medicamente histaminoliberatoare sînt substanţe cu structură chimică simplă (opiacee, polimixină, colimicină, tetraciclină, chinină, amfetamină, curare) sau macromoleculare (dextran, peptone, polivinil pirolidon etc.) situaţii în care testele alergice *in vitro* sînt negative.

Diagnosticul etiologic al urticariei medicamentoase. Dispariţia erupţiei după oprirea oricărei medicaţii constituie un argument pentru diagnosticul prezumptiv de sensibilizare la medicamente. O dificultate în descoperirea factorului etiologic o reprezintă faptul că de multe ori bolnavii nu menţionează folosirea vreunui medicament.

În cazuri mai dificile, diagnosticul etiologic se bazează pe o anamneză amănunţită şi sistematică privind antecedentele alergice, legătura între administrarea medicamentului şi apariţia manifestărilor clinice. Este nevoie de cercetarea tuturor datelor legate de medicament sub diversele sale aspecte: doză, puritate, felul preparatului, ca şi de o atentă anamneză profesională (manevrare, prelucrări sau preparări de substanţe medicamentoase). Toate aceste date trebuie îndeaproape coroborate cu testele şi probele de provocare *in vivo* (adesea periculoase), ca şi cu cele *in vitro*. Proba de provocare poate preciza preparatul în cauză. Proba nu este, desigur, lipsită de riscuri, deoarece chiar după o pauză medicamentul sensibilizant poate determina o reacţie explozivă, gravă.

Scanned with OKEN Scanner

Urticaria medicamentoasă îmbracă forma comună, adesea reacţia ia însă aspectul de edem Quincke. Uneori, urticaria la farmacalergene anunţă şi însoţeşte un şoc anafilactic, care poate surveni la cîteva minute după o injecţie i.v. Asemenea cazuri sînt însă din fericire foarte rare. Urticaria poate surveni la 5—15 minute după administrarea medicamentului, dacă aceasta are loc pe cale parenterală sau la un interval mai lung, atunci cînd farmacalergenul este introdus pe cale orală.

Dintre nenumăratele medicamente ce induc urticaria, socotim că merită o atenţie mai aparte penicilina şi aspirina, atît prin frecvenţa manifestărilor ce le provoacă, cît şi prin gravitatea lor (penicilina).

Manifestările alergice la penicilină sînt adesea foarte grave. Metabolitul incriminat ca alergen este radicalul penicilloil sau benzyl-penicilloyl-polilysine. Medicamentul poate fi injectat, administrat oral, aplicat pe piele sau chiar inhalat sub formă de aerosoli.

Penicilina poate fi absorbită fără ca bolnavul să-şi fi dat seama, cu produsele lactate şi carnea de măcelărie etc., fapt ce poate contribui la pregătirea sensibilizării sau la întreţinerea şi cronicizarea unor manifestări urticariene la acest antibiotic.

În ce priveşte metodele investigative, Thomson arată că testele intradermice nu dau răspunsuri concludente, ele fiind pozitive numai pentru o scurtă perioadă după un accident recent şi diminuînd rapid în intensitate. Epidermo-şi cutireacţiile, care au avantajul de a fi mai puţin periculoase, sînt obişnuit negative, în afară de cazuri de hipersensibilitate foarte marcată. Testele cutanate sînt, desigur, mult mai concludente atunci cînd se practică cu penicilloyl-polilysine, metabolitul ce intervine direct în sensibilizarea la penicilină.

Hemaglutinarea pasivă, utilizată pentru detectarea alergiei la penicilină şi la derivaţii săi, prezintă un grad ridicat de specificitate. Este însă frecvent pozitivă în afara oricărei manifestări clinice de sensibilizare şi nu permite decît în mică măsură să se prevadă posibilitatea unei reacţii clinice de hipersensibilitate. Nici TTL nu este totdeauna specific. Introducerea penicilinei în organismul a numeroşi indivizi, pe cele mai diverse căi, duce la formarea de anticorpi aglutinanţi etc., ce nu sînt concludenţi pentru o potenţială reacţie clinică.

Un înalt grad de probabilitate a unei reacţii alergice la penicilină este legat, aşa cum arată Girard, Vidmar şi Laugier, de concordanţa pozitivităţii diverselor teste şi probe la penicilină. Penicilina ridică titrul IgE la penicilină, este nevoie însă de găsirea unor metode practice de dozare a reaginelor.

În ce priveşte testele de provocare prin readministrarea drogului sensibilizant, acesta prezintă pericolul unui şoc anafilactic, şi practicarea lui este o chestiune de experienţă, de altfel ca şi testele intradermice.

Sensibilizarea la aspirină este apreciată ca destul de frecventă şi s-ar realiza printr-un mecanism insuficient elucidat. În clinică, aşa cum semnalează Lavacquerie şi Hazard, sensibilizarea la aspirină se asociază frecvent cu teste pozitive la antigeni bacterieni, cu o coalergie infecţioasă.

Autorii mai sus citaţi arată că în etiologia edemului Quincke aspirina este cauza majoră ce trebuie căutată cu atenţie. Ei subliniază că în cazul sensibilizărilor la acest farmacalergen, o haptenă, este inutil a se practica teste cutanate cu acid acetilsalicilic, acestea fiind întotdeauna negative. La 320 de

Scanned with OKEN Scanner

cazuri de edem Quincke studiate, aceşti autori au întîlnit la 83 de pacienţi alergie la aspirină. Dintre aceştia, 65 prezentau şi o coalergie bacteriană, iar la 18 dintre aceştia din urmă s-au găsit focare cronice infecţioase rinofaringiene, dentare, torpide. Asanarea focarelor infecţioase a dus la dispariţia stării de sensibilitate.

Coalergia bacteriană s-ar explica prin combinarea unuia din metaboliţii aspirinei cu o proteină de origine bacteriană, prezentă în organism în focarele de infecţie cronică.

Prin acest antigen complex, haptenă-suport proteic bacterian, s-ar induce numeroase reacţii de tip urticarian şi de edem Quincke.

În unele cazuri, cînd bolnavii nu recunosc a fi luat aspirină, trebuie verificat dacă ei nu au folosit alte medicamente ce conţin în formulă acid acetilsalicilic.

Unii autori acordă o mare pondere aspirinei în provocarea, întreţinerea sau agravarea urticariilor cronice. Astfel, Champion arată că 21% dintre bolnavii săi cu urticarie cronică erau agravaţi de aspirină, iar Warin a întîlnit la 30% din pacienţii săi cu urticarie, o exacerbare a reacţiei după aspirină.

În ce priveşte negativitatea testelor cutanate în urticaria indusă sau agravată de aspirină, aceasta s-ar explica prin aceea că farmacalergenul propriu-zis ar fi un alt produs metabolic decît acidul acetilsalicilic folosit pentru teste. În procesul de degradare în organism, aspirina ar da mai mulţi derivaţi metabolici susceptibili a se lega de o proteină-suport pentru a forma un alergen complet. Samter şi Beer cred că sensibilizarea la aspirină nu este de ordin imunologic. Aspirina ar acţiona activînd sistemul kininelor, pe un anumit teren favorabil. Dacă se admite teoria unui deficit de inhibitor al kallicreinei în urticariile cronice (Michaelsohn), această ipoteză ar explica atît sensibilitatea crescută a acestor pacienţi la aspirină, cît şi reacţiile pozitive la kalicreină a celor cu urticarie indusă sau agravată de aspirină.

În acest tip de reacţie, pe fondul unui anumit deficit de inhibitor al kalicreinei, ar interveni şi aspirina, activînd sistemul kininelor, cu liberarea de kinine, activarea sistemului complementului, liberarea de enzime proteolitice. Intervenţia aspirinei în manifestările de acest tip s-ar mai putea explica şi printr-o posibilă activare a C_1 şi a sistemului complementului pînă la anafilatoxine.

Urticariile de natură alimentară

Importanţa şi frecvenţa urticariei alimentare este apreciată diferit.

În practică, noi socotim că alergia alimentară este mult mai frecventă decît cazurile diagnosticate ca atare. Statisticile din literatură dau rezultate discordante în ce priveşte responsabilitatea factorilor alimentari în etiologia urticariei. Ninulescu arată că din anamneza celor 152 de pacienţi cu urticarie şi edem Quincke cercetaţi, la 46,3% era incriminat ca factor cauzal unul sau mai multe alimente. Autorii străini întîlnesc alergeni alimentari în etiologia urticariei la 44% din cauzuri (S. R. Halpern); 34% (Blamoutier); 2% (Green şi colab.).

Scanned with OKEN Scanner

Referindu-se la ponderea urticariei în cadrul alergiei alimentare, J. Hewitt şi J. Sclafer arată că şi aici statisticile diferă foarte mult de la autor la autor. Astfel, urticaria acută reprezintă după Sheldon 15% din totalul manifestărilor alergice la trofalergeni, iar după Schwartz numai 7—8%, în timp ce urticaria cronică ar reprezenta pentru Sheldon un coeficient de 10%, şi de 15—30% pentru Steinhardt din totalul manifestărilor alergice alimentare.

Înainte de a discuta frecvenţa urticariei la alimente, am vrea să conturăm mai precis noţiunile de alergie alimentară şi de alergie digestivă. Alergia alimentară se poate defini ca totalitatea manifestărilor alergice digestive şi extradigestive induse de trofalergeni ce pătrund în organism prin tubul digestiv, în timp ce alergia digestivă este reprezentată de manifestările alergice ale tubului digestiv, ca organ de şoc, indiferent de natura şi calea de pătrundere a alergenilor.

Trecînd la problema ce ne preocupă direct, aceea a urticariei de natură alimentară, aceasta se poate datora fie unui mecanism imunologic Ag-Ac sau poate fi provocată de ingestia unor alimente eliberatoare de histamină (ex. fragile etc.). Urticaria de natură alimentară poate fi provocată de un aliment precis (peşte, şocolată etc.) sau de un ansamblu de alimente (polisensibilizare). Debutul erupţiei variază de la cîteva minute pînă la cîteva ore sau zile de la ingestia alimentelor.

În raport cu durata perioadei dintre ingestia alimentului şi apariţia manifestărilor clinice, Sheldon distinge două feluri de reacţii alergice alimentare:

— de tip imediat, răspunsul fiind la cîteva minute de la ingestia alimentului. Testele cutanate, arată acest autor, sînt pozitive în asemenea situaţii, iar alergenul se apreciază că este proteina integrală. S-a observat că forma explozivă, imediată, poate fi provocată de orice aliment, dar cel mai adesea, de: nuci, fragi, căpşuni, peşte, moluşte, crustacee, ouă;

— poate apărea şi o reacţie urticariană de tip accelerat, la cîteva ore sau zile de la ingestia alimentului. Testele cutanate sînt dubioase în aceste situaţii. Se pare că alergenul este o proteină parţial digerată, care joacă fie rolul de trofalergen, fie rol de polipeptide liberatoare de histamină printr-o acţiune directă. Dintre alimente: cerealele, laptele, cartofii, carnea de bou, de porc, legumele, portocalele, pot determina o reacţie urticariană la cîteva ore de la ingestie. Poate apărea şi o urticarie intermitentă, mai multe zile la rînd, legată de numărul şi cantitatea alimentelor, mai ales după ingerarea alimentelor slab sensibilizante. Alimentele, ca alergeni, sînt insuficient cunoscute din punct de vedere imunochimic, din cauza complexităţii lor. Trofalergenul nu trebuie confundat cu alimentul, el fiind doar o componentă ce intră în structura acestuia.

Alimentul este un mozaic de antigeni, nu numai de natură protidică, ci şi glucidică etc. Cohen a izolat, de exemplu, din arahide 4 fracţiuni antigenice, din porumb 2, iar din fasole soia 12 fracţiuni.

Dată fiind diversitatea şi complexitatea alimentelor, ele au fost clasificate pe familii, genuri şi specii animale sau vegetale, potrivit înrudirilor. Cercetări imunoalergologice experimentale au arătat valabilitatea acestei clasificări. Astfel s-a observat existenţa sensibilizărilor încrucişate între alimentele înrudite ca provenienţă precum între carnea şi laptele aceleiaşi specii animale sau între carnea şi ouăle aceleiaşi specii de păsări.

Scanned with OKEN Scanner

Asemenea situaţii se explică prin marea asemănare, chiar identitate, privind antigenitatea imunochimică a alimentelor provenite de la aceeaşi specie. Pe de altă parte, spre exemplu, lactoglobulina sau lactalbumina din laptele unei specii responsabile de sensibilizările la lapte prezintă specificitate de specie şi nu dau sensibilizări încrucişate cu laptele sau produsele lactate ale altor specii animale.

Legate de potenţialul alergenic al alimentului trebuie cunoscute, de asemenea, modificările pe care acesta le suferă prin conservare, prelucrare culinară şi, în ultimă instanţă, fapt de deosebită importanţă, modificările alimentului în procesul de digestie. În ansamblul potenţialului alergenic al unui aliment, trebuie luate în seamă şi unele substanţe nealimentare, folosite în tratarea anterioară a produselor alimentare (insecticide, antimicotice, antimicrobiene, conservante, clarifianţi). De asemenea, nu trebuie ignorat rolul posibil alergizant al penicilinei din unele brînzeturi, lactate etc., rolul levurilor din unele brînzeturi, al acidului salicilic din muştar etc.

Terenul. În unele cazuri, apariţia urticariei este legată de o dispoziţie digestivă, în particular de o hipo- sau aclorhidrie gastrică sau de o diskinezie biliară, stări care intervin limitînd prelucrarea alimentelor şi apariţia de proteine insuficient degradate, cu potenţial alergenic. În asemenea stări, diagnosticul este bazat pe examenul radiologic şi tubajul gastric.

În practică, rolul terenului în alergia alimentară a fost evidenţiat de către Rinkel, prin introducerea noţiunii de toleranţă alimentară scăzută, considerată de el ca înnăscută. Aceşti indivizi se pot sensibiliza mai uşor la diverse alimente, pentru care fapt lor le sînt indicate dietele rotatorii şi contraindicate cele restrictive, generatoare de noi sensibilizări.

Creşterea permeabilităţii mucoasei intestinale favorizează desigur sensibilizările. Din acest punct de vedere trebuie luaţi în seamă unii factori nespecifici precum: unele afecţiuni digestive, disbioze intestinale, constipaţia, utilizarea de alcool şi condimente în timpul ingestiei, cu efect vasodilatator şi iritant, existenţa unei alte sensibilizări asociate, numită de Rinkel „alergie concomitentă". Ca factori specifici amintim: consumul de alimente cu alergenitate crescută sau al unor alimente cu greutate moleculară mică pe stomacul gol, consumul abundent şi frecvent al unor regimuri alimentare monotone, ingestia simultană a mai multor alergeni, consumul unor medicamente puternic histaminogene etc.

Diagnosticul etiologic al alimentului incriminat în provocarea urticariei se stabileşte prin coroborarea datelor clinice, anamnestice şi a rezultatelor celorlalte probe investigative paraclinice.

Anamneza trebuie luată cu multă atenţie, spre a afla cît mai multe date în legătură cu factorii etiologici alimentari în cauză, interesîndu-ne de apariţia, orariul, durata manifestărilor urticariene legate îndeaproape de ingestia alimentelor, de factorii favorizanţi. Anamneza ne furnizează date utile, dar oricît de bine ar fi condusă, este insuficientă şi neconcludentă în majoritatea cazurilor, ea fiind foarte puţin semnificativă în sensibilizările alimentare multiple şi în urticaria cronică, cînd sînt necesare alte metode de cercetare.

Examenul clinic al bolnavului trebuie făcut cît mai complet, axat în special pe investigarea aparatului digestiv şi a anexelor sale şi completat cu o serie

Scanned with OKEN Scanner

de investigaţii paraclinice ce apar ca necesare în urma anamnezei (radioscopie gastrointestinală, chimism gastric, tubaj duodenal, examenul căilor biliare, bilicultură, examen coprologic, probe de digestie).

Testele cutanate se practică pe grupe de alergeni şi dacă un grup este pozitiv se face şi retestarea la alergeni separaţi. Rezultatele lor se coroborează cu alte probe investigative. Hazard a semnalat în 24 de urticarii alimentare, diagnosticate clinic, o bună concordanţă a T.T.L. cu testele cutanate. Lyalyvic găseşte în 41,6% din cazurile de urticarie testele cutanate concordante cu anamneza, în timp ce Rinkel a întîlnit această concordanţă numai la 20% din cazuri. În ansamblu, rezultatele testelor cutanate în alergia alimentară sînt discutabile, dat fiind faptul că alimentele sînt denaturate prin preparare, digestie, alergenul real putînd fi adesea un produs de degradare proteică incompletă. În astfel de cazuri, un rezultat mai precis se poate obţine prin supunerea alimentului cercetat unei digestii prealabile „in vitro".

Ţinînd seama de toate aceste fapte, pentru precizarea diagnosticului etiologic al alergiei alimentare s-au elaborat probe clinice, ca de exmplu proba regimului de excludere şi reintroducere a alimentului, care caută să stabilească legătura dintre alimentul alergizant şi apariţia manifestărilor clinice. Proba terapeutică în diagnosticul urticariei alimentare o constituie de fapt regimul de eliminare a alimentului incriminat sau a alimentelor curente, realizîndu-se un regim compus exclusiv din alimente rare (orez, miel, curcan şi cîteva legume rare). Regimurile de eliminare au o valoare însemnată dacă sînt folosite şi interpretate corect.

În timpul dietei alimentare de eliminare nu se administrează nici o medicaţie simptomatică. Cînd această dietă este puţin nutritivă, nu poate fi aplicată mai mult de 10—14 zile. La unii bolnavi, după luni de zile de la eliminarea unui aliment alergizant, sensibilizarea poate să dispară şi în acest caz se reintroduce cu grijă alimentul.

Uneori, i se cere bolnavului să ţină cu grijă un jurnal sau o agendă alimentară şi a simptomelor clinice (food diary).

Mai amintim că în scopul precizării diagnosticului etiologic se mai folosesc testele de provocare prin ingestie Rinkel (*individual food testing*), a căror interpretare se face pe baza apriţiei semnelor clinice şi a unor probe de laborator, pozitive, în urma ingestiei alimentului sensibilizant.

Dintre probele de laborator asociate testului de provocare prin ingestie (Rinkel), amintim testul de leucopenie provocată (Waugham); scăderea indicelui trombocitopenic (Storck); testul pulsului (Coca).

Urticaria la agenţi infecţioşi (microbieni şi virali), micotici şi parazitari (viermi intestinali)

Factorii infecţioşi şi urticaria. Încă din 1921 Milian a relevat rolul focarelor infecţioase latente, şi în primul rînd al celor stafilococice, în etiopatogenia unor manifestări urticariene, iar Barber, în 1923, a comunicat bune rezultate terapeutice în această boală prin asanarea chirurgicală a acestor focare, ca şi

Scanned with OKEN Scanner

prin desensibilizări cu autovaccin. Alţi autori, precum Menagh, au atras atenţia asupra responsabilităţii focarelor colecistobiliare în urticarie.

Halpern şi Blamoutier au evidenţiat rolul stafilococului semisaprofit din nazofaringe în etiologia urticariei cronice şi a edemului Quincke. Aceşti autori arătau că infecţia latentă intervenea într-un coeficient de 23—48% din cazurile studiate.

Antigenii microbieni. Bacteriile patogene, organisme vii, capabile de multiplicare în organism, reprezintă antigene complexe, fie complete, fie haptene. Dintre antigenele microbiene amintim pe cele somatice, de înveliş, polizaharide (haptene), endotoxine, cît şi produşii lor de metabolism (exotoxine). În funcţie de stimulii antigenici, formele de sensibilizare sînt variate. Mecanismul urticariei poate fi imunoalergic sau prin intervenţia endotoxinei bacteriene, capabilă să activeze în lanţ sistemul complementului. Trebuie arătat că rolul infecţiei în bolile alergice este complex, fiind greu de precizat dacă aceasta precede sau urmează unui proces alergic. Fenomenul este posibil în ambele sensuri. Astfel, alergia poate face să scadă rezistenţa ţesuturilor, să favorizeze grefarea germenilor, reactivarea celor saprofiţi, procese care pot influenţa caracterul şi evoluţia manifestărilor alergice. Pe de altă parte, infecţia poate constitui, pe un teren favorabil, un factor declanşator al unei afecţiuni alergice.

În cazul infecţiei de focar se consideră că resorbţia lentă de antigeni ar sta la baza sensibilizării, deşi unele cercetări mai recente (Höring) nu recunosc posibilitatea acestei resorbţii. Totuşi, practica ne dovedeşte importanţa deosebită a infecţiilor de focar în apariţia urticariei cronice şi a edemului Quincke. Citǎm astfel vindecarea unei urticarii ce dura de 9 ani după extracţia unui dinte (Schelley) sau vindecările obţinute după tratarea a diverse focare dentare (Warin).

Una din cauzele punerii la îndoială a rolului focarelor infecţioase în urticarie provine din dificultăţile de interpretare a testelor cutanate. Totuşi, apariţia, în urma testării, a unei intense reacţii locale, asociată cu atenuarea sau exacerbarea manifestărilor clinice, este un semn de cea mai mare valoare.

Asanarea focarelor infecţioase prin evidare chirurgicală, tratamentul cu antibiotice şi chimioterapice, ca şi efectuarea unei desensibilizări specifice, atunci cînd sînt urmate de rezultate bune, constituie desigur o veritabilă probă terapeutică ce pledează pentru rolul etiopatogenic evident al factorului infecţios în reacţia urticariană. Testele de alergie *in vitro*, pot de asemenea să aducă servicii, dar în final numai proba terapeutică poate afirma etiologia de manieră concludentă.

Pe plan profilactic, în cazul existenţei unui focar microbian, se va recomanda pacientului în cauză evitarea aspirinei, cunoscîndu-se corelaţia existentă între sensibilizarea la acest medicament şi alergia bacteriană. Virozele pot determina, de asemenea, urticarii, care în anumite cazuri domină simptomatologia. Cea mai importantă dintre acestea este urticaria din faza preicterică a hepatitei virale; amintim şi urticaria din mononucleoza infecţioasă.

Factorii fungici. Paraziţii criptogamici prin antigenii de tipul tricofitinei, epidermofitinei, levurinei, pot determina manifestări alergice de tipul urticariei şi al edemului Quincke. Existenţa urticariei prin sensibilizări la dermatofiţi a fost dovedită de numeroşi autori (Szatmari, Rajka etc.), ea apărînd în special după tricofiţii inflamatorii. Un rol etiopatogenic evident îl au, în une-

Scanned with OKEN Scanner

le cazuri de urticarie, focarele cronice de epidermofiţie plantară şi interdigitală, atunci cînd se reactivează. Aceste focare sînt prezente, după studiile unor autori ca Pilsbury, la 80% din populaţia albă din S.U.A.

În ce priveşte *Candida albicans*, saprofit al mucoaselor, se cunoaşte că aceasta se află în echilibru biologic cu flora microbiană. Perturbarea acestui echilibru poate favoriza reactivarea *Candidei* cu posibilitatea unei sensibilizări, chiar în afara oricărui episod clinic manifest. Diagnosticul etiologic se poate pune pe asocierea reacţiei urticariene cu focarul micotic în existenţa unor teste pozitive de tip imediat la antigenii în cauză. Warin sugerează, în cazurile de urticarie bănuite a fi induse de *Candida albicans*, practicarea testului la levurină. În caz de pozitivitate, el recomandă efectuarea unei probe de provocare prin ingestie de levuri alimentare cu care *Candida albicans* prezintă o sensibilizare încrucişată, test ce ar confirma în aproape 70% din cazuri diagnosticul etiologic.

Urticaria la viermi intestinali. Paraziţii helmintici sînt suportul unor antigeni polipeptidici, unii dintre ei constituind veritabile mozaicuri antigenice.

S-au remarcat şi cazuri de sensibilizare încrucişată între diversele specii de viermi, fapt ce reduce specificitatea testelor cutanate. Prin substanţele ce intră în structura lor, aceşti paraziţi pot acţiona şi ca histaminoliberatori.

Mult timp urticaria a fost considerată ca patognomonică pentru parazitoză. Dintre paraziţi, helminţii sînt esenţialmente responsabili de urticarie. Diagnosticul etiologic al acestui tip de reacţie urticariană se orientează pe evidenţierea parazitului sau a ouălor de parazit, pe testele intradermice de tip imediat pozitive, efectuate cu 0,5 ml dintr-o soluţie antigenică specifică, pe prezenţa eozinofiliei, ca şi pe proba terapeutică. La copiii purtători de *Ascaris* cu manifestări urticariene, se pot întîlni şi IgE în titru ridicat.

În ţările calde, nematode de tipul filariilor, pot fi responsabile de manifestări de tipul urticariei şi al edemului Quincke. Tratamentul filariozei cu doze mari de medicament (Notezine) poate provoca o liză brutală a microfilariilor, fiind susceptibil a antrena manifestări anafilactice severe. În asemenea cazuri, diagnosticul etiologic al urticariei este confirmat de eozinofilia foarte ridicată şi mai ales de prezenţa microfilariilor în sînge.

Urticaria poate să însoţească şi o infestare cu viermi plaţi, precum o distomatoză hepatică, o schistosomiază (China, sud-estul Asiei, Japonia etc.).

În distomatoza hepatică a omului, urticaria poate întovărăşi angiocolita în perioada de stare. Diagnosticul etiologic se pune pe eozinofilia foarte crescută şi pe examenul coprologic, care evidenţiază ouăle de paraziţi. În perioada de debut, cînd examenul coprologic este negativ, pozitivitatea unor reacţii (fixarea complementului, IDR la antigen distomian foarte diluat, ca şi eozinofilia care se poate ridica la 40%), alături de semnele clinice, constituie prezumpţii pentru orientarea diagnosticului şi a tratamentului.

Infestările cu *Tenia solium* se pot, de asemenea, asocia cu urticaria, precizarea diagnosticului acestei parazitoze efectuîndu-se prin descoperirea ouălor şi inelelor parazitului în fecale. Infestarea cu *Tenia echinococcus* pune, din punct de vedere alergologic, o seamă de probleme demne de reţinut Astfel, chistul hidatic se asociază adesea cu urticaria şi cu o eozinofilie şi o neutrofilie crescută. Chistul hidatic metastazează în diverse organe şi, atunci cînd se rupe, poate

Scanned with OKEN Scanner

produce reacţii de tip anafilactic foarte grave. În precizarea diagnosticului de chist hidatic, amintim utilitatea reacţiei de deviere a complementului Weinberg — Pârvu, IDR Casoni cu citire precoce, ca şi efectuarea de radiografii pentru precizarea localizării.

Urticaria prin sensibilizare la pneumalergene

Este fără îndoială rară, pneumalergenii fiind cel mai adesea factorii etiologici obişnuiţi ai astmului şi rinitei spasmodice.

Trebuie arătat că lucrările mai vechi (Woldbolt, 1949) atribuiau factorilor inhalanţi un rol mai important în etiologia urticariei; de asemenea, S. R. Halpern a relevat intervenţia pneumalergenilor în 20% din 75 de cazuri de urticarie cronică studiate.

Lavacquerie şi Hazard, menţionează pneumalergeni în procent de 1,5% în etiologia edemului Quincke, iar Champion şi Green nu i-au întîlnit în nici un caz. Pneumalergenii pot induce cu certitudine manifestări de tipul urticariei şi edemului Quincke, aşa cum am întîlnit şi noi în unele cazuri, îndeosebi în urticarii şi edeme angioneurotice care însoţesc rinita sezonieră şi astmul. Printre alergenii inhalanţi ce pot interveni amintim praful de casă, cel mai important şi mai răspîndit pneumalergen, unele polenuri ca cele de graminee sălbatice, arbori, flori, pulberi, apoi scuame de animale, făină, cosmetice, aerosoli de antibiotice (penicilină) etc.

Pentru investigare, folosim testele cutanate, cuti- şi intradermoreacţiile cu citire rapidă şi probele de inhalaţie.

Urticariile la înţepături de insecte

Diverse insecte (furnici, păianjeni, pureci, albine, viespi, bondari etc.) sînt capabile să provoace elemente urticariene localizate sau reacţii de sensibilizare umorală severe, asociate cu erupţii urticariene generalizate, edem Quincke şi şoc anafilactic, uneori letale. Reacţiile localizate sînt datorite histaminei conţinută în venin sau substanţelor cu putere histaminoliberatoare locală, în timp ce reacţiile generale apar la indivizi prealabil sensibilizaţi la insecte. Veninul insectei nu este singura sursă de alergen, secreţiile (propolisul de albine), ca şi ţesuturile insectei, putînd juca un rol sensibilizant. Trebuie luată, de asemenea, în considerare posibilitatea că diferite fragmente de insecte, conţinute în praf, să joace rol de pneumalergeni sau dermoalergeni.

Accidentele grave toxice sau alergice provocate de insecte constituie o problemă de cea mai mare importanţă pentru ţările ecuatoriale şi tropicale. Acestor probleme, li s-au acordat atenţie şi în alte zone geografice. Merită în acest sens a fi amintită o lucrare a Academiei americane de alergie, efectuată pe un număr de 2 606 cazuri de manifestări alergice prin înţepături de insecte. În acest studiu, autorii au întîlnit 630 de pacienţi cu reacţii generale grave, dintre care 342 au mers pînă la comă.

Gravitatea acestor manifestări s-ar putea explica fie prin terenul şi antecedentele alergice ale acestor bolnavi, prin sensibilizarea prealabilă intensă

Scanned with OKEN Scanner

datorită unor înţepături repetate sau prin pătrunderea intravenoasă sau prin mucoase a veninului sensibilizant.

În cazurile grave, la cîteva secunde sau minute după înţepătură se poate produce o stare de şoc anafilactic, cu reacţie urticariană gravă, edem Quincke voluminos şi deformarea feţei, edem al mucoaselor, cu localizare glotică şi asfixie, vărsături, incontinenţă urinară, prăbuşirea tensiunii arteriale, pierderea cunoştinţei etc. şi, în final, exitus.

În ţara noastră, în sezonul cald, se întîlnesc astfel de accidente grave. Chiar dacă sînt rare, datorită intensităţii fenomenelor patologice, şi prin problemele de tratament de urgenţă ce le ridică, merită a fi îndeaproape cunoscute. Insectele responsabile de aceste accidente sînt în primul rînd cele din ordinul himenopterelor (albine, viespi, bondari etc.). Dintre acestea, reacţiile cele mai frecvente şi grave sînt date de viespi şi albine.

Blamoutier atrage atenţia asupra alergiei familiale la înţepăturile de insecte, care pare destul de specifică, ea putînd constitui singură manifestare de alergie la indivizii care o posedă.

S-au descris unele cazuri cu reacţii cutanate minime sau absente, în care reacţia generală sistemică s-a manifestat prin fenomene deosebit de grave, de colaps vascular, cu hemoragie internă, edem pulmonar, rezultate în urma pătrunderii i.v. a veninului de insecte.

Ca aspecte particulare la înţepături de insecte, amintim pe cele hemoragice, purpurice etc. sau necrotice, de tipul fenomenului Arthus.

În ceea ce priveşte mecanismul acestor fenomene grave, mai toţi autorii au ajuns la concluzia că este vorba de un proces alergic, antigen-anticorpi specifici, care au putut fi evidenţiaţi în serul pacienţilor hipersensibilizaţi. Prin metoda de difuziune în gel, s-a reuşit să se stabilească şi fracţiunile antigenice comune, ca şi cele specifice fiecărei insecte în parte.

Cît priveşte valoarea testelor cutanate în alergia la insecte, se apreciază că acestea rămîn negative în proporţie de 15,30%, chiar în cazurile de nete sensibilizări clinice. Pe de altă parte, nu există un paralelism între intensitatea răspunsului cutanat al individului şi gradul sensibilizării sale. Testele se efectuează cu antigene preparate din extracte totale de insecte.

În scopul prevenirii accidentelor foarte grave, unii cercetători au propus efectuarea unei desensibilizări specifice profilactice la bolnavii la care au avut accidente mijlocii şi severe.

Tratamentul desensibilizant ar fi dat rezultate bune (la 95% din 500 de subiecţi trataţi de autorii americani).

Durata tratamentului este variabilă. Unii autori îl întrerup după 1—2 ani, iar alţii recomandă o serie de injecţii în fiecare an, înainte de anotimpul frumos.

Urticariile în cursul bolilor de colagen şi neoplaziilor

O manifestare urticariană poate însoţi uneori o colagenoză: lupusul eritematos sistemic în 7% din cazuri, mai rar periarterita nodoasă sau dermatomiozita. De asemenea, urticaria poate întovărăşi evoluţia unor afecţiuni ma-

Scanned with OKEN Scanner

ligne ca: unele leucoze, boala Hodgkin, mielomul multiplu, unele tumori neoplazice cu necroză centrală, ca şi alte afecţiuni în care intervine alterarea profundă a mecanismului imunitar şi apariţia de paraproteine.

Din punct de vedere patogenic, în acest tip de reacţii urticariene agregatele proteinice ce iau naştere sînt capabile să activeze sistemul complementului, primele sale 4 componente, ducînd astfel la formarea de anafilatoxine şi la liberarea de histamină.

În asemenea afecţiuni, cu evoluţie gravă, progresivă, în care urticaria poate fi timp de ani de zile singura manifestare clinică, evidentă, vizibilă, apare de un interes vital precizarea diagnosticului etiologic real al reacţiei urticariene. Pentru aceasta, trebuie desigur utilizat un complex de investigaţii, în funcţie de boala de bază pe care o suspectăm (celule LE, autoanticorpi, factor reumatoid, electro şi imunelectroforeză, V.S.H., proteinurie), diverse examene radiologice, hemoleucograma şi medulograma, biopsia cutanată sau ganglionară etc.

În ansamblu, urticariile din cursul unor boli de colagen sau al unor afecţiuni maligne reprezintă un procent mic din totalitatea reacţiilor urticariene. Prognosticul defavorabil al afecţiunii de fond constituie însă un motiv esenţial pentru o investigare atentă, răbdătoare, multilaterală, a acestor reacţii urticariene.

Factorii psihici şi urticaria

În mod cu totul excepţional, o emoţie sau un şoc afectiv foarte viu resimţit, pot determina o urticarie psihogenă. Autenticitatea ei nu este însă admisă de cei mai mulţi autori, responsabilitatea exclusivă a factorului psihic trebuind a fi acceptată cu cea mai mare prudenţă şi numai după eliminarea altori factori posibili.

Cei care pot face asemenea manifestări ar avea o anumită predispoziţie psihică (J. R. Ortaola). Se citează cazuri de apariţie şi dispariţie a urticariei prin sugestie. Adeseori apare evident rolul emoţiei în urticaria colinergică.

Pe planul ipotezelor patogenice privind mecanismele ce ar putea interveni în acest gen de manifestare, trebuie amintit că se cunoaşte rolul stress-ului în activarea plasminei, a sistemului complementului şi kininelor. Deosebit de interesantă ar fi cunoaşterea eventualului rol a receptorilor alfa- şi beta-adrenergici în formele pur psihogene.

Dar ceea ce este în afara oricărui dubiu şi apare ca fapte de observaţie curentă, sînt observaţiile privind rolul favorizant şi agravant al emoţiilor şi perturbărilor afective în reacţiile urticariene.

În acest sens trebuie arătat că urticaria cronică este boala în care stress-urile emoţionale au un rol mai important decît în orice afecţiune, putînd determina agravarea sa. Perturbările psihice pot interveni în întreţinerea unei urticarii declanşate iniţial printr-un alt factor. Anxietatea, nervozitatea, ar fi responsabile de această reactivitate exagerată, pe care vasele dermului o conservă adesea timp de luni şi ani de zile, după un puseu acut de urticarie.

Trebuie atrasă atenţia că unele dintre urticariile aşa-zise psihogene pot fi şi în raport cu un teren spasmofilic.

Scanned with OKEN Scanner

Urticaria şi edemul Quincke la frig

Urticaria la frig, localizată la zonele de contact sau generalizată şi asociată cu tumefieri ale mucoaselor şi, în unele cazuri mai rare, întovărăşită şi de alte reacţii de ordin general, constituie cea mai frecventă criopatie întîlnită în patologia cutanată.

Urticaria la frig reprezintă circa 3% din totalitatea reacţiilor urticariene. Formele idiopatice au ponderea numerică cea mai însemnată, atingînd după unele statistici 67% din totalitatea acestui tip de urticarie. Cele prin crioglobulinemie, hemolizine şi aglutinine la rece, reprezintă cam 28%, iar urticaria la frig familială, 5%.

Urticaria la frig survine, de obicei, pe părţile descoperite, de contact, expuse frigului, pe faţă, gît, mîini, gambe.

Stimulul declanşator îl reprezintă scăderea temperaturii mediului înconjurător, influenţa vîntului rece, aerul rece din timp de ploaie, o baie rece, o răcorire provocată de evaporarea sudorii rezultată în urma unui efort fizic, ingestia de băuturi reci. Urticaria poate apărea după ce o porţiune de corp, care a fost expusă la frig, este reîncălzită. Sînt interesaţi adulţii tineri, uneori copiii, frecvent femeile. Erupţia este întovărăşită sau precedată întotdeauna de prurit intens şi este formată din plăci urticariene, albicioase central şi roze la periferie, care pot conflua. Leziunile clinice pot fi benigne, erupţia rămînînd localizată pe zonele de contact cu frigul, dar există şi forme mai întinse, cu interesarea regiunilor vecine, la distanţă, şi chiar generalizate.

De asemenea, pot apărea forme de tipul edemului Quincke cu atingerea mucoaselor, edeme ale buzelor şi regiunii bucofaringiene, dureri abdominale.

Leziunile urticariene şi edemul Quincke pot rămîne izolate la zonele de contact sau se pot generaliza şi însoţi şi de alte semne: cefalee, greaţă, vărsături, artralgii şi tumefieri articulare, frisoane, tahicardie, prăbuşirea tensiunii arteriale, stare de sincopă, pierderea cunoştinţei.

Asemenea cazuri necesită desigur un tratament de urgenţă, ca orice pacient cu edem Quincke cu manifestări glotice sau şoc anafilactic.

Se disting următoarele categorii:

1) *Urticaria la frig idiopatică, dobîndită*, reprezintă 50—70% dintre acest gen de urticarii.

Serul bolnavilor cu urticarie la frig, dobîndită, conţine anticorpi homocitotropi, transferabili pasiv, cu afinitate specială pentru piele, la temperaturi scăzute. Aceştia constituie suportul alergiei dobîndite la frig şi sînt, după cercetările din anii din urmă, IgE, ceea ce sugerează un mecanism asemănător cu cel din atopie. O serie de studii recente vin să întărească această ipoteză.

Astfel, puterea de transfer pasiv pe care o are serul acestor bolnavi se distruge în urma încălzirii lui la 56°C; de asemenea, absorbţia serului respectiv pe un antiser anti-IgE face să dispară reacţia Prausnitz-Küstner. În ce priveşte natura antigenului ce intervine în acest proces, cercetările efectuate au rămas infructoase. Ar putea fi vorba de un antigen prezent în pielea normală, de natură necunoscută, şi care reacţionează cu IgE numai la temperaturi joase. Mecanismul prin care factorul de transfer pasiv IgE produce urticarie nu este încă

Scanned with OKEN Scanner

suficient cunoscut; este foarte probabil prin eliberarea de histamină. Alături de intervenţia histaminei s-a evidenţiat acţiunea kininelor.

2) *Un alt grup de urticarii la frig se asociază cu crioglobulinemia.* Relaţia dintre crioprecipitine şi urticaria la frig este în afara oricărei îndoieli. Nu orice crioglobulinemie se întovărăşeşte însă de leziuni urticariene. În acest sens, Meltzer a arătat că temperatura la care crioglobulina precipită poate fi un factor important. Crioglobulinele ce precipită între 25—30°C par a fi mai frecvent asociate cu simptome atribuite frigului. Crioprecipitarea, atunci cînd se produce în micile vase, nu provoacă obligatoriu o urticarie, ci şi o purpură etc. Urticaria prin acest mecanism ar fi poate forma clinică minimă, iar purpura, vasculita, ar fi forme majore ale aceluiaşi proces.

Din punct de vedere patogenic, crioglobulinele, ca complex imun, pot acţiona în mai multe feluri. Astfel, ele pot avea o acţiune directă asupra peretelui vascular, mărindu-le permeabilitatea. În unele cazuri de urticarie prin crioglobulinemie simplă, s-a observat că crioglobulina poate avea un efect direct de degranulare a mastocitelor.

Crioglobulinele complexe acţionează prin fixarea şi activarea sistemului complementului pînă la anafilatoxine, cu liberarea consecutivă de histamină.

3. Se mai descriu *urticarii întovărăşite de prezenţa criofibrinogenului*, intrînd în acelaşi cadru şi datorită aceloraşi mecanisme prin care acţionează crioglobulinele simple.

4. *Urticaria la frig datorită aglutininelor şi hemolizinelor la rece.* În aceste manifestări morbide, simptomele cutanate se explică prin ocluzia micilor vase de către hematiile aglutinate.

Urticariile ce întovărăşesc prezenţa de hemaglutinine la rece, tip Donath-Landsteiner, cu hemoglobinemie paroxistică, reprezintă 5% din urticariile la frig. În aceste cazuri, o proteină monoclonală de tip delta exercită funcţia de anticorp contra antigenului I al hematiilor. Ea stă la baza apariţiei leziunilor din unele forme de sindrom Raynaud.

5. *Urticaria la frig familială.* Unii autori apreciază că urticaria la frig familială ar reprezenta 5% din urticariile la frig. Transmiterea sa se face după un model autozomal dominant.

Spre deosebire de alte forme, urticaria familială debutează în prima copilărie. Ea se caracterizează prin:

— imposibilitatea transferului pasiv al hipersensibilităţii la frig prin ser;

— inconstanţa testului la gheaţă;

— test la acetilcolină negativ.

Trebuie arătat că este vorba de un sindrom puţin deosebit, nuanţat, de urticarie la frig obişnuită, prin faptul că leziunile sînt reprezentate de tumefacţii mai întinse, mai mari, şi nepruriginoase sau puţin pruriginoase.

Manifestările cutanate se întovărăşesc adesea de semne articulare şi generale, febră, greaţă, cefalee, sete. Tindall a observat că o trăsătură importantă a acestui tip de manifestare îl constituie hiperleucocitoza marcată, ce apare la scurt timp după expunerea la frig.

În ce priveşte apariţia leziunilor cutanate, aceasta se face mai tardiv, la 30′ pînă la cîteva ore după expunere. Factorul patogenic ar fi, după Tindall, un intermediar humoral diferit de histamină. O descoperire interesantă o repre-

Scanned with OKEN Scanner

zintă posibilitatea de a preveni reacţia prin complexul polizaharidic din *Pseudomonas*.

Diagnosticul clinic şi imunobiologic al criopatiilor. Datele clinicoanamnestice coroborate cu probele imunobiologice precizează diagnosticul de sindrom criopatic.

Principalele mijloace investigative necesare pentru cercetarea modificărilor imunobiologice şi reactive, ce se întîlnesc în sindroamele crioalergice, sînt următoarele: proba de reactivitate a tegumentului la frig; dozarea crioglobulinelor în ser şi plasmă, a aglutininelor şi hemolizinelor la frig, a panhemolizinelor la rece, a hemolizinelor bifazice tip Donath—Landsteiner; testul Sia, transferul pasiv Prausnitz—Küstner etc.

Ca investigaţii de teren amintim: IDR la histamină, testul la trafuril-latexhistaminaglutinarea, leucotrombopenia la frig, dozarea complementului seric înainte şi după expunere la frig, rezerva alcalină, histaminemia, chimismul gastric după expunerea la frig. Se mai pot cerceta eventualele disfuncţii endocrine, de asemenea poli- şi autosensibilizarea.

Vom menţiona numai 3 din cele mai importante probe ce se efectuează în urticariile la frig:

1. Proba reactivităţii tegumentului la frig. Această probă se poate face prin imersia mîinilor şi a antebraţelor în apă rece de +10°, timp de 6—10′, dar posibilitatea declanşării unei urticarii generalizate şi mai ales a unei reacţii generale cu constricţie în zona epigastrică, hipotensiune, vertije, tahicardie şi chiar sincopă, face să fie preferat testul la gheaţă. Acesta se efectuează prin aplicarea unui cub de gheaţă timp de 2—6′ pe faţa anterioară a antebraţului. Proba este pozitivă atunci cînd tegumentul expus la frig devine pentru cîteva minute eritematoedematos pentru a se acoperi apoi de elemente urticariene caracteristice, mai mult sau mai puţin dense şi localizate, de obicei, pe părţile expuse la frig. În multe cazuri, această probă apare pozitivă abia după reîncălzire. Trebuie arătat că numai apariţia edemului marchează pozitivitatea. Eritemul trebuie să corespundă hiperemiei reacţionale, care se produce în cursul reîncălzirii la normali. Sînt posibile şi teste negative la gheaţă în cazul unor urticarii la frig.

2. Reacţia Prausnitz—Küstner prezintă un interes mai mare pe plan fiziopatologic decît din punct de vedere diagnostic.

Juhlin socoteşte că există o urticarie la frig esenţială, zisă cîştigată, care este transferabilă pasiv. Houser D.D. şi colaboratorii, în 1970, au arătat că suportul alergiei cîştigate la frig, în acest gen de manifestări, îl constituie IgE.

Principiul este identic cu cel al anafilaxiei pasive, adică de sensibilizare a tegumentului unui martor normal prin injectarea de ser ce conţine anticorpi sensibilizanţi, ser prelevat de la bolnav după expunerea la frig. Şase ore mai tîrziu, regiunea sensibilizată a martorului se va imersiona într-o baie rece de 10°C, timp de 5′, testul fiind pozitiv atunci cînd apare un răspuns edematos la nivelul injecţiei.

3. Crioglobulinele în ser şi plasmă. Cercetarea crioglobulinemiei trebuie făcută sistematic. Testul a fost găsit de unii cercetători pozitiv la 20% din urticariile la frig (M. F. Duboscq), Nicolau şi Bădănoiu, în 11 cazuri de sindroame crioalergice studiate, au întîlnit constant crioglobuline. Al. Colţoiu şi

Scanned with OKEN Scanner

D. Mateescu pe 30 de cazuri de urticarie la frig, au întîlnit crioglobulinemie într-un procent de 37,5%, date care corespund cu a celor mai mulţi autori din literatură.

Interesul cunoaşterii crioglobulinelor rezultă din frecventa lor asociere cu unele boli autoimune (lupus eritematos sistemic) şi cu unele afecţiuni sistemice maligne (mielom multiplu, leucemii cronice etc.).

Crioglobulinele apar în serul menţinut la +4°C, rapid sau lent, de la cîteva minute la 24 ore şi uneori pînă la 7—8 zile, sub formă de criogel sau crioprecipitat reversibil la 37°C. În funcţie de rapiditatea formării criogelului sau crioprecipitatului se poate face şi o evaluare cantitativă a acestui fenomen.

Cercetarea şi analiza crioglobulinelor cu ajutorul imunelectroforezei, au arătat că în majoritatea cazurilor studiate ele migrează electroforetic cu gammaglobulinele.

Tratamentul urticariei la frig. Trebuie spus de la început că tratamentul diferitelor criopatii este nesatisfăcător. Preventiv, se va recomanda ca orice subiect sensibil la frig să stea într-un mediu cald, folosind îmbrăcăminte şi încălţăminte călduroase. Pacienţii vor fi avertizaţi asupra riscului unui şoc în caz de baie în mare sau în bazine de înot, care poate duce la înec. La aceşti bolnavi trebuie evitate perfuziile cu lichide reci, eventuale operaţii în săli reci, ingestia de apă rece.

În ce priveşte tratamentul urticariei idiopatice alergice la frig se recomandă, cu rezultate inconstante, diverse antihistaminice (Periactin, care are o acţiune puternică antiserotoninică, hipostamina, în tratamente de durată, dihidroergotamina).

Tratamentul de obişnuire prin creşterea treptată a rezistenţei la frig a fost folosit de Pasteur-Vallery-Radot şi colab. cu rezultate bune, chiar vindecarea unor cazuri fără crioglobulinemie. Cînd urticaria la frig se întovărăşeşte de sensibilizări la diverşi alergeni (focar infecţios streptococic, ASLO crescut etc.), înlăturarea acestor factori o poate influenţa favorabil.

În urticaria cu crioglobulinemie asociată cu manifestări autoimune, se folosesc corticoizi şi antipaludice de sinteză, iar în cea asociată cu maladii de sistem de tipul leucozelor, antimitotice.

Urticaria colinergică la efort fizic, căldură şi emoţii

Urticaria la efort fizic, căldură şi emoţii este mult mai rar întîlnită decît urticaria la frig. Ea ridică interesante probleme pe plan fiziopatologic şi terapeutic.

Aspectul clinic al acestui tip de urticarie prezintă unele particularităţi. Erupţia constă în mici papule intens şi constant pruriginoase, diseminate pe trunchi şi rădăcina membrelor, mai rar pe faţă, de dimensiuni egale, cu un diametru de cîţiva mm cel mai adesea perifoliculare, apărute pe zone eritematoase reticulate, întinse, de tip reflex. Această formă de urticarie este însoţită de obicei de creşterea temperaturii corpului (0,1—0,6°). Ea poate fi produsă cel mai adesea prin exerciţii şi efort fizic, uneori prin ingestia de mîncăruri şi băuturi fierbinţi, prin expunerea corpului la o sursă de căldură şi, mai rar, printr-o excitaţie emoţională. Erupţia îşi face apariţia la 5′, 15′, 30′ după stimulul cauzal. Evoluţia elementelor clinice este rapidă, ele ştergîndu-se şi

Scanned with OKEN Scanner

dispărînd complet după 20—45' împreună cu eritemul şi pruritul ce le însoţesc. Accesele grave pot fi însoţite de lipotimie, ameţeli, palpitaţii, colici, vărsături, hipotensiune. În timpul puseurilor severe, s-au putut observa şi sincope (Warin) sau dispnee astmatiformă. Cîteodată, frecvenţa şi intensitatea acestor puseuri poate împiedica nu numai practicarea oricărui sport, ci şi a unei vieţi active, pacienţii în cauză fiind veritabili invalizi. Gravitatea manifestărilor depinde de intensitatea stimulului şi de însumarea patogenică a multora dintre aceştia.

Interpretarea mecanismului patogenic care stă la baza urticariei la efort, căldură şi stress psihic este diversă şi departe de a fi complet elucidată. Astfel, mulţi autori socotesc acest sindrom clinic o vasoneuropatie datorită unui mecanism de origine neurovegetativă, colinergic, avînd ca substrat un reflex axonic, cu producere mărită de acetilcolină, substanţă ce ar fi răspunzătoare şi de tulburările amintite. Grant şi colab. au arătat că stimulul aferent se deplasează de la periferie spre centrii termoreglatori ai creierului, iar în cazurile provocate prin emoţii stimulul îşi are evident originea în scoarţa cerebrală. Răspunsul este mediat de sistemul nervos central prin nervii colinergici eferenţi ai sistemului nervos parasimpatic. Aceşti bolnavi au o hipersensibilitate la acetilcolină, ca şi un deficit de colinesterază tisulară şi pseudocolinesterază serică.

Unii autori au observat că debutul acestei afecţiuni este asociat cu o modificare a mecanismului termoreglării, fie în perioada trecerii de la copilărie la adolescenţă, fie ca rezultat al schimbării condiţiilor climatice. Pe de altă parte, la un lot de 4 bolnavi urmăriţi de noi, aceste manifestări morbide au coexistat cu unele perturbări endocrine, tiroidiene, ovariene etc.

Mecanismul colinergic incriminat de cei mai mulţi autori clasici ca unic în determinarea acestei forme de urticarie pare să fie, însă, numai o latură a procesului patogenic, mai evident în stadiile incipiente ale afecţiunii. Nu trebuie ignorat rolul histaminei, mult crescută după efort şi aplicarea de căldură la toţi bolnavii studiaţi de noi, în timp ce la normali, în aceleaşi condiţii, histaminemia rămîne normală sau scade. Liberarea de histamină apare ca o etapă patogenică finală. Factorul care o provoacă şi raţiunea apariţiei sale întîrziate nu sînt cunoscute.

Unii autori acordă interes şi un anumit rol patogenic în declanşarea acestei afecţiuni acidozei mult crescute în urma efortului fizic, acidoză întîlnită, de altfel, în anumite limite şi la normali.

Faptul că aceşti bolnavi fac concomitent urticarie la efort, căldură şi stress psihic, impune cercetarea unei verigi comune acestor trei situaţii. Una dintre aceste verigi ar putea fi creşterea lactacidemiei. În acest sens, în 1949, Herlitz a emis ideea că bolnavii sînt hipersensibili la acid lactic. El a găsit pozitive testele cutanate directe şi testele de transfer pasiv la acid lactic (0,1 ml dintr-o soluţie de 1%). La bolnavii investigaţi de noi, titrul acidului lactic după efort a fost găsit în limite normale sau scăzut; testele la acid lactic le socotim neconcludente (dat fiind efectul iritant obişnuit al acestei substanţe).

Încă din 1924, Duke a emis ideea că factorii fizici nu ar interveni direct în procesul de sensibilizare, ci prin intermediul perturbaţiilor ce le determină în ţesuturi, unde iau naştere şi se eliberează componente celulare cu structura

Scanned with OKEN Scanner

modificată, proteine denaturate, cu rol de alergeni. În urma instalării acestei sensibilizări, organul cutanat ar reacţiona faţă de agenţii fizici respectivi prin dezvoltarea erupţiilor caracteristice. Această ipoteză a fost confirmată în special în domeniul sindroamelor crioalergice. În literatura pe care am avut-o la îndemînă, se citează mai puţin rezultate pozitive care să confirme acest mecanism în urticaria la efort, căldură şi emoţii. Este însă foarte plauzibil ca, în ce priveşte sindroamele eruptive care apar în urma efortului fizic şi a căldurii, la baza lor să stea produşii unui anabolism defectuos, mai degrabă decît produşii de catabolism, care sînt proprii organismului, au o greutate moleculară mai mică şi, ca atare, au potenţial sensibilizant mai redus. La aceşti bolnavi, în cursul efortului, este posibil ca unele din procesele de biosinteză să se desfăşoare defectuos şi să ducă la formarea de compuşi de natură proteică, dar cu structură biochimică modificată, compuşi care ar putea juca rol de reactogeni. Pozitivitatea transferului pasiv la cald la mulţi dintre aceşti bolnavi ar pleda pentru existenţa unui mecanism anticorpogenetic specific. Pentru un mecanism alergic pledează cu precădere testele intens pozitive ale acestor pacienţi la sudoarea proprie. Într-adevăr, în aceste sindroame, în timpul efortului fizic şi expunerii la căldură, poate interveni un mecanism de sensibilizare a pielii prin creşterea, retenţia şi stagnarea sudorii ce poate vehicula substanţe alergizante. Herxheimer sugerează că acest alergen ar fi un produs al glandelor sudoripare, dar deosebit de sudoarea obişnuită. Werle, în 1968, a observat experimental liberarea de histamină după incubarea serului în cauză cu sudoarea.

Unii autori precum Păunescu-Podeanu, Dinu, Lerner, au atras atenţia asupra reacţiilor zise nespecifice, ce apar pe fondul unei reactivităţi modificate a organismului la cei mai variaţi excitanţi şi antigeni nespecifici. Manifestările clinice ca cele provocate de efort fizic, căldură etc. sînt considerate de aceşti autori printre sindroamele nespecifice, paraalergice, greu diferenţiabile, uneori identice cu afecţiunile alergice.

Tratament. Terapia patogenică ce se poate încerca constă în anticolinergice şi antihistaminice. Anticolinergicele au o durată de acţiune limitată şi pot fi utilizate numai dacă bolnavul poate prevedea criza (de ex. apariţia ei după practicarea unui sport) şi administrarea, în acest caz, cu o oră sau două înainte a medicamentului respectiv.

S-au încercat diverse antihistaminice cu rezultate îndoielnice. Hidroxizinul produs de substituţie al piperazinei, recomandat de autorii englezi şi folosit şi de noi, pe lîngă acţiune tranchilizantă, are şi o acţiune antagonistă acetilcolinei, serotoninei şi histaminei. Unele rezultate bune s-au obţinut cu Periactin şi Peritol.

Urticaria la lumină

Urticaria datorită luminii este mai puţin frecventă decît urticaria la frig şi interesează mai ales femeile. Cînd erupţia este precedată de ingestia unor medicamente de tipul fenotiazinei, clortetraciclinei etc., urmată de expunerea la lumină, mecanismul de inducere este mai mult fototoxic decît alergic.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste droguri ar acţiona făcînd celulele malpighiene mai sensibile la radiaţii, corespunzător spectrului lor de absorbţie.

Pacienţii cu o adevărată sensibilizare la lumină pot face la cîteva minute după o expunere relativ scurtă de 1—5′ la lumină, o erupţie urticariană, fie locală pe zona expunerii, fie sistemică, cu urticarie extensivă, hipersecreţie gastrică masivă, stare de rău, manifestările putînd ajunge la un veritabil şoc anafilactic. Durata puseului nu depăşeşte 24 de ore; bolnavul nu prezintă insolaţie şi nici mai tîrziu hiperpigmentaţie reziduală. Cel mai comun sensibilizator la lumină sînt radiaţiile U.V. cu lungime de undă mai scurtă, între 2 850 şi 3 200 Å, iar în cazuri mai rare apar sensibilizări la radiaţiile luminoase vizibile, cu lungime de undă între 4 000 şi 5 000 Å.

În mod obişnuit, expunerea intensă şi brutală este aceea care declanşează urticaria, aceasta reproducîndu-se la fiecare expunere la soare, timp îndelungat.

Harber a propus o clasificare a urticariei la lumină, bazată pe lungimea de undă a radiaţiilor în cauză şi pe reacţia de transfer pasiv Prausnitz-Küstner.

Clasificarea cuprinde 5 tipuri de reacţii dintre care: tipul I indus de lungimile de undă dintre 2 850—3 200 Å şi tipul IV provocat de radiaţiile luminoase cu lungime de undă între 4 000—5 000 Å, sînt de natură alergică. Tipurile de reacţie II şi III nu se disting decît prin lungimile de undă responsabile de apariţia lor, avînd un mecanism de apariţie necunoscut.

Tipul V intră în cadrul protoporfiriei eritropoietice. La aceşti pacienţi, leziunile eritematoedematoase de tipul urticariei solare, sînt o manifestare precoce a protoporfiriei eritropoietice şi sînt induse de radiaţiile luminoase cu lungime de undă în jur de 4 000 Å.

Această afecţiune ereditară debutează în primele luni de viaţă, primele semne fiind o senzaţie de arsură intensă şi prurit violent, ce apar după o foarte scurtă expunere la soare. În majoritatea cazurilor, erupţia eritematoedematoasă apare după 6—12 ore, pe părţile expuse, uneori asociată cu elemente purpurice sau veziculoase şi cu sechele în timp, prin evoluţia cronică, în puseuri, a bolii.

Diagnosticul se precizează nu numai prin testul la lumină, ci şi prin cercetarea fluorescenţei hematiilor, eritrocitele avînd un titru ridicat de protoporfirine, ca şi prin investigarea protoporfirinelor în plasmă sau în fecale, unde creşterea lor este inconstantă şi intermitentă. Mecanismul prin care se realizează leziunile este fototoxic.

În ce priveşte tratamentul urticariei determinate de lumină, se recomandă antipaludice de sinteză, hidroxiclorochin, nivaquine etc.; vitamina PP în doze mari, 10—12 comprimate/zi are un efect favorabil. De asemenea, se recomandă protecţia tegumentului prin îmbrăcăminte, pălării largi şi preparate topice, cu acid benzoic şi derivaţii săi care protejează între 2 500 şi 3 200 Å sau topice cu titan dioxid sau derivaţi de benzofenonă, utili în protecţia la lungimi de undă mai mari.

Scanned with OKEN Scanner

Dermografismul

Dermografismul constă în apariţia, la 2—4 minute după frecarea sau stimularea mecanică a pielii cu un instrument bont, a unei ridicături urticariene, cu burelet alb, reliefat cu cîţiva mm, pe un fond roşu, difuz. Leziunea se însoţeşte de o senzaţie de prurit, căldură şi tensiune, persistă cîtva timp şi dispare apoi progresiv, în cel mult 20 de minute. Sediul de predilecţie este pe membre şi trunchi, în regiunile mai bogate în ţesut celular lax. Există dermografism propriu-zis, imediat, care survine la 2 minute după frecare şi un dermografism tardiv, care se apropie şi se confundă cu urticaria întîrziată la presiune.

Degos distinge, după evoluţie, două tipuri de dermografism. Astfel există un dermografism permanent, care corespunde unei stări constituţionale a pielii şi se întîlneşte la 2—5% dintre indivizi, un gen de reacţie cu prag scăzut datorită unui traumatism minim. Pe de altă parte, există un dermografism ocazional, provocat prin frecare puternică, care survine adesea asociat urticariei şi cu precădere celei medicamentoase. Acest tip de dermografism persistă cîteva săptămîni sau luni. În asemenea stări, Thompson a obţinut transfer pozitiv în 50% din cazuri. Dermografismul ocazional mai poate fi întîlnit în disfuncţii tiroidiene, diabet zaharat, în unele manifestări infecţioase, la femei la menopauză.

Patogenie. Studiile de microscopie electronică a pielii din plăcile de dermografism au arătat, între altele, şi modificări ale morfologiei mastocitelor, care, fără a fi degranulate, suferă transformări în timpul dezvoltării papulei. Aceste cercetări nu sînt incompatibile cu ipoteza clasică a liberării histaminei din mastocite sub influenţa frecării. De altfel, cercetări recente ale lui Saundergaard şi Greaves au pus constant în evidenţă liberare de histamină în pielea subiecţilor atinşi de dermografism, fenomen ce poate fi prevenit prin antihistaminice. De asemenea, în dermografism sînt liberate kinine, care se pare că ar juca un rol patogenic. Plecînd de la ideea unei dispoziţii constituţionale sau dobîndite a mastocitelor de a se degranula, unii autori au denumit dermografismul „sindrom al mastocitului slab". Această stare morbidă prezintă încă multe necunoscute din punct de vedere patogenic.

Pe planul simptomatologiei subiective, dermografismul prezintă, în general, o jenă minimă, bine suportată de bolnavi. În unele cazuri, în care pruritul este insuportabil, se recomandă antihistaminice din cele mai puternice şi în special cele antipruriginoase. Noi am obţinut bune rezultate în asemenea cazuri cu Hidroxizin. Un tratament „desensibilizant", cu unguent de trafuril, a fost recent propus şi încercat de Ooyama. Dihidroergotamina încercată nu a dat nici un rezultat (Escande).

Urticaria întîrziată la presiune

Această formă puţin obişnuită de urticarie a fost descrisă în 1949 de Urbach. Ea se caracterizează printr-o tumefiere profundă, dureroasă a dermului, limitată la aria de aplicare a presiunii, manifestare care survine după

Scanned with OKEN Scanner

un interval în medie de 4—6 ore de la exercitarea stimulului declanşator. Leziunile se însoţesc de o stare de tensiune şi arsuri locale şi, de asemenea de o senzaţie de rău, cefalee, dureri şi chiar de redoare articulară, cînd edemul interesează genunchii, mîinile etc. Edemul poate persista 8—24 ore.

Dat fiind intervalul mare care separă momentul intervenţiei factorului declanşator de apariţia manifestărilor clinice, interval ce poate ajunge pînă la 8—12 ore, interogatoriul nu evidenţiază întotdeauna rolul etiologic al presiunii.

Jena pe care o poate provoca presiunea poate atrage după sine imposibilitatea de a îndeplini unele ocupaţii menajere, de grădină, ospătar etc. Afecţiunea predomină la bărbaţi, adolescenţi şi adulţi. Durata mijlocie este de circa 3 ani şi dispariţia este spontană.

Practicarea testelor la presiune sînt utile pentru precizarea diagnosticului. Cu ajutorul metodei autoradiografice, studiind fibrinoliza la nivelul dermului în acest tip de manifestări, Ryan a găsit un aspect histologic comparabil cu al primei faze prelungite a inflamaţiei şi cu prezenţa unei activităţi fibrinolitice.

În apariţia acestui tip de urticarie, după opinia lui Ryan, intervenţia histaminei ar fi un prim şi imediat moment patogenic, care ar mări permeabilitatea vasculară şi ar permite plasmei să se răspîndească în spaţiile extravasculare, unde ar intra în joc sistemul kalicreină-kinină. Interpretarea acestui tip de urticarie prin liberarea de kinine pare satisfăcătoare şi s-ar explica astfel durerea, apariţia tardivă a manifestării clinice, leucocitoza.

În cercetări mai noi, Ryan emite o ipoteză puţin diferită, deplasînd problema către sistemul de coagulare şi fibrinoliză, care ar juca un rol major în acest tip de reacţie. S-ar distinge astfel o fază precoce, mediată de histamină, echivalentul primei faze a inflamaţiei, cu creşterea permeabilităţii vasculare şi exoseroză, care ar putea produce o ridicare locală a activatorilor fibrinolizei, inducînd astfel şi faza tardivă, cu depozitare de fibrină şi reacţie celulară (plachete), de la care se ajunge la creşterea şi mai mare a permeabilităţii vasculare.

S-au luat în discuţie şi posibilitatea unui mecanism alergic indus de apariţia unei proteine de degradare, apărută în urma presiunii, ca şi rolul permeabilităţii crescute indusă secundar compresiunii iniţiale.

În ce priveşte tratamentul, Ryan arată că, în trei cazuri ale sale, corticoizii au jugulat complet simptomele clinice, dar au fost fără efect cînd urticaria la presiune era asociată cu o urticarie cronică. Antihistaminicele nu par eficace. Acidul epsilon-aminocaproic, care apare ca o terapie logică, a dat mai multe insuccese decît succese. Preventiv, el ar putea fi administrat *per os*. Unii bolnavi au fost mult ameliorați cu dihidroergotamină 3 ×XXX pic./zi. Noi am obţinut în 3 cazuri rezultate bune cu Hidroxizin şi Periactin.

Consideraţii generale privind tratamentul urticariei şi edemului Quincke

Ca şi în celelalte manifestări alergice, măsura cea mai importantă este îndepărtarea agentului cauzal, atunci cînd acesta este cunoscut.

Scanned with OKEN Scanner

În urticariile alergice induse de alergeni a căror evitare este imposibil de realizat, hiposensibilizarea specifică, ce vizează producerea unei toleranţe imunitare faţă de antigenii în chestiune, rămîne pe plan teoretic un tratament ideal. Acesta este însă un tratament de durată. Pe de altă parte, nu toate urticariile sînt alergice şi nici alergenii nu pot fi uşor identificaţi în toate urticariile imunoalergice.

Terapia patogenică. În cazurile de urticarie acută, cu puseuri generalizate, cu prurit feroce, în edemele Quincke grave, cu manifestări glotice şi risc de asfixie, în toate acele cazuri în care alergenul este greu de descoperit şi înlăturat, în urticariile nealergice şi urticariile cronice atît de frecvente şi rebele la tratament, se face apel la terapia patogenică. Tratamentul patogenic, nespecific, poate duce rapid la dispariţia leziunilor şi simptomelor subiective, la ameliorări importante şi facilitează astfel foarte adesea reechilibrarea organismului şi vindecarea spontană.

Dintre medicaţiile patogenice vom insista îndeosebi asupra antihistaminicelor, simpatomimeticelor şi corticoizilor.

Antihistaminicele de sinteză. Antihistaminicele acţionează cu efect competitiv cu histamina asupra receptorilor de la nivelul muşchilor netezi şi vaselor sanguine, graţie unei analogii structurale pe care o au cu aceasta. Antagonismul apare mai evident atunci cînd histamina liberată este vehiculată spre elementele sensibile pe cale umorală. Efectul lor este direct, prin blocarea receptorilor, cu care formează un complex chimic stabil, condiţii în care histamina eliberată chiar în cantitate mare rămîne inactivă.

Trebuie arătat că acest grup de substanţe nu acţionează asupra tuturor efectelor histaminei. În principal, acţiunea lor antagonistă se exercită asupra muşchilor netezi şi a permeabilităţii capilare, anulînd efectele contracturante ale histaminei asupra musculaturii netede (intestin, bronhii etc.). Mai puţin activă este acţiunea de reducere a hipotensiunii arteriale, a vasodilataţiei şi a permeabilităţii capilare. Nu au nici o eficacitate în a împiedica efectele excitatorii ale histaminei la nivel gastrointestinal etc.

Antihistaminicele protejează cobaiul împotriva dozelor mortale de histamină; acest efect este diminuat sau absent la alte animale. Injectarea prealabilă a unui antihistaminic de sinteză atît la animal, cît şi la om diminuă şi chiar împiedică simptomele provocate de substanţele histaminoliberatoare.

Comparativ cu şocul histaminic, acţiunea lor este mai slabă asupra şocului anafilactic. Ca şi adrenalina, antihistaminicele de sinteză măresc tonusul musculaturii netede şi sfincterelor metaarteriolelor şi capilarelor şi combat în acest fel efectele vasoparalitice ale histaminei. În afara acţiunilor amintite, antihistaminicele mai au un efect sedativ, anticolinergic, antipruriginos, anestezic.

Indicaţii. Antihistaminicele de sinteză au ca indicaţie majoră urticaria acută şi angioedemul Quincke.

Acţiunea unora dintre antihistaminice s-a arătat eficientă adesea şi în urticaria cronică; alteori acţiunea lor în asemenea manifestări se limitează la un efect sedativ şi antipruriginos. Antihistaminicele nu dau rezultate la fel de bune la toţi bolnavii. Un anumit antihistaminic este bun pentru un anumit grup de bolnavi, înrudiţi probabil între ei printr-un mecanism propriu de sinteză şi eliberare a histaminei.

Scanned with OKEN Scanner

În prezent este considerat ca util numai acel antihistaminic care protejează cobaiul contra administrării de aerosoli cu histamină, care altfel ar duce la moarte prin anafilaxie. Numărul de antihistaminice se ridică la aproape 300 preparate comercializate, fapt ce arată eforturile depuse în acest domeniu terapeutic. S-au făcut însemnate progrese nu numai în sinteza unor preparate cu acţiune de scurtă durată, dar s-a reuşit prepararea unor antihistaminice cu acţiune de lungă durată (cca 12 ore) şi cu efecte secundare mici. În anii din urmă, s-a obţinut sinteza de antihistaminice care acţionează competitiv cu histamina, dar au şi efect antagonist faţă de serotonină, acetilcolină, bradikinină etc. (Periactin, Hidroxizin) sau unele inhibitoare ale histidindecarboxilazei (Hipostamine), care diminuă însăşi sinteza histaminei. În prezent se deosebesc antihistaminice antialergice şi antipruriginoase.

Nu se mai recomandă folosirea preparatelor locale, dată fiind posibilitatea sensibilizării la aceste topice.

Dintre antihistaminicele de sinteză folosite de noi, subliniem acţiunea bună a Periactinului (Peritol) cu activitate anticolinergică şi antiserotonică asociată şi a Tavegyl-ului, antialergic cu acţiune prelungită (8—12 ore).

În industria farmaceutică din ţara noastră dispunem de următoarele antihistaminice mai importante: Romergan (Phenergan); Feniramin (Avil); Clorfenoxamină (Systral); Nilfan (Synopen); Hidroxizin (Atarax).

Romerganul, fenotiazină, este un antihistaminic, analgezic şi sedativ, recomandat în formele acute, cu prurit intens şi agitaţie. Se găseşte sub formă de drageuri de 30 mg (2—4 / zi la adult), fiole de 25 mg (1—2 fiole i.m. în 24 ore), şi sirop pentru adulţi şi pentru copii. La copiii peste 3 ani se poate administra 0,5—1 mg / kilocorp / 24 ore, sub control medical. În caz de apariţie a unor fenomene paradoxale, de agitaţie, medicaţia trebuie suspendată.

Feniramin se găseşte sub formă de comprimate de 50 mg pentru adulţi (2—3 comprimate pe zi), şi de 10 mg pentru copii (2—3 comprimate pe zi sub 10 ani şi 3—5 comprimate pe zi peste 10 ani) şi sub formă de fiole a 50 mg i.m. sau i.v. se administrează în forme acute, severe.

Clorfenoxamina este un remarcabil antihistaminic şi anticolinergic. Se găseşte sub formă de comprimate de 20 mg şi se administrează 2—6 comprimate în 24 ore la adulţi şi 1/4 din doza adultului la copii sub 2 ani şi 1/3—1/2 din aceeaşi doză, în funcţie de vîrstă, la copiii mai mari.

Nilfanul se găseşte în comprimate şi supozitoare.

Antihistaminicele se dau cu prudenţă la conducătorii auto şi celor expuşi la accidente profesionale, date fiind fenomenele de somnolenţă şi tulburările de coordonare ce le pot produce.

Alte efecte nedorite ce se pot întîlni în terapia cu antihistaminice sînt: tulburări digestive (greaţă, vărsături, diaree etc.); urogenitale (disurie, polakiurie); uscăciunea gurii, tulburări de vedere, chiar reacţii alergice la antihistaminice. S-au mai semnalat rareori accidente grave de tipul agranulocitozei.

O atenţie deosebită trebuie acordată intoxicaţiei acute cu antihistaminice de sinteză. Unele din aceste droguri, precum Phenerganul, pot provoca manifestări depresive, cu somn comatos, delir, hipotensiune, cu ameliorare după 12—24 de ore şi reveniri după 2—3 zile. Ca antidot se folosesc doze mo-

Scanned with OKEN Scanner

derate de stricnină, cofeină, încălzirea şi hidratarea bolnavului cu ser glucozat. Alte antihistaminice pot determina accidente convulsivante, cu agitaţie psihomotorie, tremurături, halucinaţii, hipertermie şi cu sfîrşit letal, uneori după 1—2 ore prin stop respirator. Medicaţia ce se utilizează în asemenea cazuri constă în sedative; de asemenea, se va combate hipertermia.

Corticoterapia în urticaria şi în edemul Quincke nu reprezintă decît o medicaţie de substituţie simptomatică, neputînd înlocui tratamentele specifice. Corticoizii au marcat totuşi un progres indiscutabil prin eficacitatea mare dovedită în reacţiile alergice grave, în manifestările zgomotoase sau rezistente la alte medicaţii, în situaţii de impas terapeutic (E. Seropian). Acest tratament morbistatic aduce un aport indiscutabil în puseurile acute, intervine în calmarea unui prurit feroce, în scurtarea unui puseu care se prelungeşte.

Mod de acţiune. Glicocorticoizii, prin acţiunea antiinflamatoare, suprimă mecanismele imunoefectoare, acţionînd ca atare asupra efectelor biochimice şi clinice ale reacţiei antigen-anticorpi. Astfel ei împiedică eliberarea mediatorilor biochimici de către reacţia imună, inhibă migrarea leucocitelor, macrofagelor şi limfocitelor spre locul reacţiei imune, împiedică distrugerea lizozomilor şi eliberarea enzimelor proteolitice intracelulare. Ei blochează efectele vasculare şi de permeabilizare a membranelor realizate de mediatorii biochimici, reducînd vasodilataţia şi permeabilitatea vasculară, exsudaţia şi hemoragia, prin creşterea vasoconstricţiei capilare, prin prevenirea acţiunii hialuronidazei, stabilizarea membranei bazale, a cimentului intercelular capilar.

Aşa cum se ştie, în procesele alergice de tip I (urticarie şi edem Quincke, şoc anafilactic etc.) liberarea mediatorilor biochimici şi în principal a histaminei din mastocite, bazofile, neutrofile şi alte celule, este catalizată de reacţia Ag-IgE.

Mobilizarea leucocitară este blocată datorită efectelor exercitate de corticoizi asupra calibrului şi permeabilităţii vasculare.

Glucocorticoizii previn parţial sau total eliberarea kininelor de pe substrat, fie în sistemul kalicreinic plasmatic, fie în cel granulocitar. În reacţiile imunoalergice de tip III (boala serului etc.), corticoizii blochează aceste reacţii prin inhibarea migrării complexelor imune prin peretele vascular şi depozitarea lor în organele susceptibile, ca şi prin blocarea migrării neutrofilelor, cu rol important în aceste reacţii, prin inhibarea eliberării enzimelor proteolitice lizozomale.

Indicaţii. În urticarie şi în edemul Quincke, ca şi în alte dermatoze alergice, corticoterapia nu trebuie folosită abuziv; ea nu constituie o medicaţie de rutină şi nu se prescrie bolnavilor cu contraindicaţii evidente. Ea are o indicaţie imperativă în formele grave şi foarte grave de urticarie extensivă şi edem angioneurotic cu manifestări glotice şi risc de asfixie. Corticoterapia mai poate fi folosită cu succes în perioada de debut a unor forme de urticarie şi edem Quincke mai puţin grave în asocierea cu alte medicaţii, pentru evitarea dozelor mai mari, ca şi în depăşirea unor situaţii de impas terapeutic ce se pot întîlni cu alte medicamente.

O indicaţie relativă a corticoterapiei o pot reprezenta acele reacţii urticariene care impun o ameliorare generală chiar temporară în evoluţia bolii,

Scanned with OKEN Scanner

cu revenirea somnului, a calmului etc., de asemenea, situaţiile cînd este nevoie de începerea mai rapidă a hiposensibilizării sau a unei antibioterapii necesare.

În acelaşi timp, trebuie să arătăm că dacă tratamentul este prea scurt, dacă scăderea dozelor este prea brutală, dacă contactul cu alergenul persistă, o recădere va apare în mod fatal şi aceasta va fi mai gravă ca la primul puseu şi va necesita, dacă corticoterapia va fi reluată, doze deseori mai ridicate decît în puseul iniţial.

Pentru evitarea fenomenului de recădere, corticoterapia trebuie aplicată, în principiu, numai cînd alergenul poate fi radical suprimat, iar scăderea dozelor trebuie să fie foarte progresivă.

Acţiunea corticoterapiei în doze medii asupra urticariei cronice este mediocră sau nulă. În cazurile care necesită cure prelungite, s-a recomandat administrarea unei doze matinale unice la 24 ore sau la 48 de ore. Alţi autori obişnuiesc metoda administrării 4 zile consecutiv pe săptămînă.

Administrarea discontinuă şi alternativă ar reduce efectul frenator hipofizar, cei mai preferaţi pentru acest tip de cure fiind corticoizii de tip mai vechi, Prednison, Prednisolon.

Corticoizii se pot asocia cu alte procedee antialergice. E. Seropian arată că administrarea corticoizilor în doze mici (1—3 comprimate Prednison/zi) şi în perioade scurte (6—10 zile) permite efectuarea unei cure de atac de hiposensibilizare prin metoda rapidă, în situaţii mai dificile. În cursul injecţiilor de hiposensibilizare cu alergeni periculoşi, Wolfram recomandă 5 mg deltacortizon cu o oră înaintea injecţiei, asociat eventual cu un antihistaminic cu acţiune prelungită. Corticoizii şi adrenalina se administrează împreună în accidentele alergice grave, cu acţiune rapidă, sinergică de reducere a permeabilităţii vasculare şi a vasodilataţiei, în şocul anafilactic şi edemul Quincke. De asemenea, corticoizii şi antihistaminicele, deşi au acţiune diferită, fac posibilă o reducere a dozelor de derivaţi cortizonici.

Cortizonicele ca medicaţie imperativă, de urgenţă. În formele foarte grave de urticarie acută şi edem Quincke, cu localizări glotice şi risc de asfixie sau în cazurile de urticarie extensivă cu reacţie anafilactică sistemică după penicilină sau alte medicamente, după înţepături de insecte, în cursul hiposensibilizării specifice, pentru a avea eficacitate maximă, corticoizii se administrează sub formă de injecţii, de predilecţie i.v., în perfuzii lente sub formă de hemisuccinat de hidrocortizon.

Se recomandă 50—100 mg hemisuccinat de hidrocortizon imediat şi 300—400 mg în 24 ore. Durata tratamentului intensiv va fi limitată pînă la depăşirea fazei critice de 24—48 de ore, după care se va continua cu corticoizi pe cale orală.

A.C.T.H. acţionează prompt, în 2—4 ore în sensul ridicării titrului de cortizol plasmatic. Avantajele sale ar consta în posibilitatea mobilizării rapide a întregii game de corticosteroizi endogeni, posibilitatea de a opri tratamentul fără nici o dificultate, raritatea fenomenelor secundare.

În raport cu gravitatea manifestărilor clinice, se poate administra 0,5 mg intravenos sau în perfuzii, apoi intramuscular, 1—2 mg în 24 ore. După înlăturarea manifestărilor supraacute se mai poate injecta 0,5—1 mg la 2—3 zile sau chiar la o săptămînă.

Scanned with OKEN Scanner

Simpatomimeticele sînt antagoniste ale histaminei, cu efect rapid şi de scurtă durată, cu acţiune vasoconstrictoare, antispasmodică şi bronhodilatatoare, medicaţie de elecţie şi de deosebită utilitate în urgenţele alergologice de tipul urticariei extensive şi al edemului angioneurotic cu localizări glotice.

Din această categorie ne interesează adrenalina (epinefrina, suprarenina), noradrenalina (norepinefrina, noratrinal, arterenol, levarterenol), efedrina (efetonin).

Adrenalina, hormonul medulosuprarenalei, acţionează atît asupra alfa-receptorilor adrenergici, cît şi asupra beta-receptorilor. Printre acţiunile sale asupra alfa-receptorilor adrenergici este şi aceea de vasoconstricţie, de creştere a tonusului musculaturii netede din vase, iar asupra beta-receptorilor de relaxare a musculaturii netede intestinale şi bronhiolare.

Posologie. Adrenalina hidroclorică se injectează subcutanat 0,1—0,5 ml din sol. $1^0/_{00}$ de 3—4 ori pe zi.

În urgenţele alergologice se poate injecta şi i.v. 0,3—0,5 ml din sol. $1^0/_{00}$ în diluţii mari, la nevoie putîndu-se repeta doza.

Contraindicaţii şi accidente. Cele mai importante contraindicaţii ale adrenalinei sînt insuficienţa coronariană şi cardiacă, hipertensiunea arterială, arterioscleroza cerebrală, embolia pulmonară, hipertiroidia. Dintre incidentele şi accidentele posibile, citäm: cefalee, paloare, stare de anxietate şi tremurături, edem pulmonar acut, fibrilaţie ventriculară, hemoragia cerebrală, criza de *angor pectoris*, iar local, în administrarea i.m., posibilitatea apariţiei unei escare.

Noradrenalina, în alergologie, se utilizează doar în şocul anafilactic.

Efedrina este mai puţin activă, dar are efecte secundare mai reduse decît adrenalina. Este indicată în puseurile acute de urticarie, în injecţii i.m. sau subcutanat 1 ml odată sau de 2 ori/zi. Se poate administra şi *per os* sub formă de comprimate de 50 mg, cîte 3 pe zi.

Alupent, preparat comercial de orciprenalină, iniţial utilizat în astmul bronşic, a fost folosit cu rezultate îmbucurătoare şi în urticarie, în doze de 1/2—1 comprimat de 4 ori/zi (adulţi).

Redăm mai jos o schemă de tratament a crizelor de edem Quincke acut grav, cu manifestări glotice şi risc de asfixie:

1) Sol. adrenalină $1^0/_{00}$, 0,3—0,5 ml, subcutanat la 10—20′, atît cît va fi necesar, cu controlul T.A. la 15—20′. În cazuri extreme se poate injecta adrenalina i.v., 0,1—0,3 ml în ser fiziologic, lent, timp de mai multe minute. În edemul Quincke glotic asociat cu stare de şoc anafilactic şi prăbuşire tensională, se administrează noradrenalină în ser glucozat 5%.

2) Concomitent, se recomandă administrarea unui antihistaminic cu acţiune imediată, 60—80 mg i.m. în funcţie de severitatea reacţiei.

3) Se instalează oxigenoterapie pe cale orală, prin tub endotraheal sau în cazuri de extremă gravitate, prin traheotomie. La bolnavii cu crize permanente, subintrante, de edem glotic, Hamburger recomandă inserarea unei canule permanente.

4) Corticoizii se administrează sub formă de hemisuccinat de hidrocortizon i.v. 50—100 mg imediat şi 300—400 mg la 24 de ore, pentru evitarea

Scanned with OKEN Scanner

instalării unui edem laringian prelungit. În cazul unor forme care permit administrarea *per os* se poate da Prednison în doze de atac de 60—120 mg.

Este bine ca toate cazurile de edem glotic recidivant, grav, să fie transportat de urgenţă la spital. Se recomandă, de asemenea, ca indivizii ce prezintă crize acute, recidivante, de edem glotic, să poarte asupra lor o trusă conţinînd seringă, ace, fiole de adrenalină, antihistaminice şi corticoizi, pentru ca, la nevoie, să poată lua singuri primele măsuri de urgenţă.

Terapia nespecifică de modificare a terenului alergic. Benda şi Urquia, apoi Parrot, Laborde, au observat că serul bolnavilor alergici este lipsit de puterea histaminoprotectoare. Ei au constatat că injectarea de ser uman normal poate proteja cobaiul de o criză de astm subletal, provocată prin aerosoli cu histamină. Prin tratament cu ser normal, 3 injecţii subcutanate a 2 ml fiecare, la interval de 4 zile, Benda şi Urquia au obţinut rezultate favorabile la pacienţi alergici şi în special la astmatici.

În ce priveşte *gammaglobulinoterapia*, Halpern susţine, pe baze teoretice şi experimentale, că acţiunea favorabilă a acestora în manifestările alergice este strîns legată de rolul lor competitiv cu anticorpii sensibilizanţi.

În acest sens, trebuie reţinute încercările terapeutice făcute cu gammaglobuline în doze mici (Témime) de 0,2 ml subcutanat de 2 ori pe săptămînă timp de 6—7 săptămîni, cu rezultate neconcludente după experienţa noastră.

În acelaşi scop, s-a aplicat şi injectarea amestecului de gammaglobuline umane şi histamină, preparat denumit Histaglobine. Cura constă în injectarea subcutană a 6—9 fiole din acest preparat, o fiolă pe săptămînă, cu recomandarea de a se administra apoi, în continuare, cîtva timp, încă o fiolă lunar pentru consolidarea rezultatelor obţinute.

Noi am obţinut rezultate mulţumitoare cu Histaglobine în urticariile cronice.

În ce priveşte metodele mai vechi de terapie nespecifică, ele se găsesc pe larg descrise în vechile tratate. Astfel, autohemoterapia, peptonoterapia, piretoterapia, dau rezultate inconstante, iar unele dintre ele, ca piretoterapia, sînt adesea riscante, fapt pentru care în anii din urmă se folosesc din ce în ce mai rar, în practica clinică. Acelaşi lucru îl putem spune şi despre unele injecţii cu substanţe cristaloide: Hiposulfit de Na sau de Mg, Ca gluconat, care sînt însă bine suportate.

Hiposensibilizarea specifică se bucură de o atenţie deosebită şi este larg utilizată, mai ales în atopiile respiratorii. Se foloseşte şi în urticarie şi edemul Quincke, dar numai faţă de acei alergeni al căror rol a fost bine precizat prin anchetă, teste de provocare etc.

Hiposensibilizarea se începe cu concentraţii corespunzătoare pragului de sensibilitate cutanată. Doza iniţială va fi aceea care provoacă o reacţie locală, fără reacţie focală. Din prudenţă, este bine ca tratamentul să fie început cu doze sub pragul de toleranţă, care trebuie crescute progresiv şi repetate la intervale regulate. Ritmul administrării este de 2 injecţii pe săptămînă la început, apoi una pe săptămînă, una la 15 zile şi începînd cu cea de a 18-a, una la 30—45 de zile. Tratamentul de întreţinere trebuie efectuat cu doze eficace, luni şi ani. Durata tratamentului unei cure poate ajunge la 3—5 ani.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă după 5—6 injecţii simptomele nu au fost net influenţate, se consideră că alergenul respectiv nu este implicat şi că un alt alergen este incriminat în etiologia afecţiunii. Rezultatul hiposensibilizării trebuie apreciat în general pe termen lung şi cu o anumită rezervă.

În edemul Quincke izolat, rezultatele încercărilor de hiposensibilizare sînt mai puţin satisfăcătoare decît în cazurile asocierii urticariei cronice şi a edemului angioneurotic.

La bolnavii cu polisensibilizări trebuie avută în vedere hiposensibilizarea la mai mulţi alergeni.

În ce priveşte mecanismul hiposensibilizării specifice, unii autori cred că acesta ar favoriza formarea unui exces de anticorpi blocanţi ce pot împiedica conflictul alergen-anticorp sensibilizant, reducînd la maximum aviditatea reaginelor faţă de alergenii în cauză.

Hiposensibilizarea la antibiotice ca penicilina etc., este îndreptăţită, după unii autori, numai cînd antibioticul respectiv este de neînlocuit în tratamentul unei afecţiuni grave de care suferă alergicul. Un exemplu îl constituie pacienţii cu endocardită lentă malignă sensibilizaţi la acest antibiotic şi care trebuie să continue tratamentul cu penicilină în doze mari.

Problema hiposensibilizării la unele antibiotice se pune şi pentru personalul medico-sanitar care a suferit o asemenea sensibilizare în mediul de muncă şi care rămîne persistentă şi cu recidive grave la contacte întîmplătoare. În situaţii ca cele amintite, au fost propuse unele tehnici speciale de hiposensibilizare sau obişnuinţă la antibiotic, care trebuie practicate cu multă grijă, fiind periculoase pentru bolnav.

În ce priveşte hiposensibilizarea microbiană, ea se începe după ce a fost în prealabil tratată infecţia respectivă cu antibioticele corespunzătoare, mai bine conform antibiogramei şi numai atunci cînd bolnavul este în stare de acalmie. În practica hiposensibilizării se folosesc autovaccinuri şi stockvaccinuri standardizate sau anatoxine şi endotoxine microbiene.

N-am vrea să trecem cu vederea o altă supoziţie foarte interesantă pentru explicarea hiposensibilizării specifice. Această metodă, aşa cum s-a observat atunci cînd este intensivă şi prelungită, poate duce la remisiunea fenomenelor clinice, la scăderea anticorpilor sensibilizanţi etc., fapt ce i-a sugerat lui G. A. Sprecoce, William B. Sherman şi altor autori, ipoteza că acest tratament duce la distrugerea şi epuizarea clonelor respective anticorpoformatoare. Această concepţie originală a fost susţinută şi de Crowle, care a demonstrat „epuizarea şi extincţia clonelor producătoare de anticorpi printr-o stimulare antigenică persistentă".

Ţinînd seama că unul din inconvenientele hiposensibilizării specifice îl constituie lunga durată a tratamentului, frecvenţa şi regularitatea injectării, în ultimii ani s-a introdus în practica terapeutică utilizarea alergenilor retard, cu resorbţie lentă, preparaţi prin înglobarea extractelor antigenice în adjuvanţi inactivi din punct de vedere imunologic, în general minerali (alaun de potasiu, hidroxid de aluminiu).

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

BLAMOUTIER P. — *Rev. franç. Allerg.*, 1969, *9*, 2, 109.

BLOCH M. W., HERMAN D., IMBERT J. C., WOLFROMM R. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1971, 21, 46.

BRUCKNER I., PURICE S. — *Med. internă (Buc.)*, 1967, vol. 19, 12, 1 433.

CASTELAIN P. Y., BESSON J., SCHRODER A. — Les urticaires chroniques, Ed. Lab., Porcher, Paris, 1968.

CHALAMIDA S. L., CHARLES R. — *Arch. Derm.*, 1971, 104, 541.

CHAMPION R. H., ROBERTS S. O. B., CARPENTER R. G., ROGER R. J. — *Brit. J. Derm.*, 1969, 81, 588.

COLȚOIU A., MATEESCU D., DIACONU J. — *Viața med.*, 1967, *16*, 20, 1 387.

COLȚOIU A., MATEESCU D., DIACONU J. — *Med. interna (Buc.)*, 1968, *20*, 7, 877.

COLȚOIU A. — Dermatoze dispoziționale (monografie), Ed. medicală, București, 1973.

CONU A. — Dermatovenerologie (manual), Ed. didactică și pedagogică, București, 1972.

CONU A. — Corelațiile dintre afecțiunile cutanate și patologia internă, Ed. didactică și pedagogică, București, 1967.

DUBOSCQ MARIE FRANÇOISE DUCASSE — Problemes actuels des urticaires, Teză de doctorat în medicină, Paris, 1972.

ESCANDE J. P., HEWITT J. — Bull. Soc. franç. Derm., Syph., 1971, *78*, 467.

ESCANDE J. P. — *Presse méd.*, 1972, *32*, 2 111—2 112.

GAUDIBERT R. — *Rev. franç. Allerg.*, 1971.

GREEN G. R., KOELSCHE G. A., KIERLANA R. R. — *Ann. Allerg.*, 1965, *23*, 30, 388.

HEWITT J., LEBOWITCH M., CLAUVEL J. P., ESCANDE J. P. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1970, 77, 630.

HEWITT J., SCLAFER J. — *Dermatologie, Encycl. méd.-chir.*, Paris, 1966, 1, 12 350.

HOUSER D. D., ARBESMAN C. E., ITO K., WIDIER K. — *Amer. J. Med.*, 1970, 49, 23.

JAMES J. J., WARIN R. P. — *Brit. J. med. Derm.*, 1970, 2, 204.

JAMES J., WARIN R. P. — *Brit. J. Derm.*, 1971, 84, 227.

JUHLIN L., MICHAELSSON G. — *Acta derm.-venereol. (Stockh.)*, 1969, 49, 26.

JUHLIN L., MICHAELSSON G. — *Acta derm.-venereol. (Stockh.)*, 1969, 49, 251.

JUHLIN L., MICHAELSSON G. — *Acta derm.-venereol. (Stockh.)*, 1949, 49, 37.

JUHLIN L. și colab. — *Arch. Derm.*, 1969, 100, 12.

LARTIGUE G. — *Rev. franç. Allerg.*, 1965, 5, 257.

LAVACQUERIE F., HAZARD J. — *Gaz. méd. Fr.*, 1968, 75, 4 145.

LIPSKA J. — *Rev. Méd. (Paris)*, 1964, 16, 902.

LONGHIN S. — Dermatologie, Ed. medicală, București, 1971.

MICHAELSSON G. — *Acta derm.-venereol. (Stockh.)*, 1969, 49, 404.

MOORE-ROBERTSON M., WARIN R. P. — *Brit. J. Derm.*, 1968, 80, 794.

NINULESCU T. GH. — Factori etiologici în urticaria comună și edemul Quincke, Lucrare de diplomă, București, 1970.

PASTEUR-VALLERY RADOT și colab. — Maladies allergiques, Masson et Cie, Paris, 1963.

PATTERSON R. — Allergie disease, J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1972.

PAUPE J. — *Ann. intern Med.*, 1969, *1*, 120.

PĂUNESCU-PODEANU A. și colab. — *Med. interna (Buc.)*, 1967, *19*, 12, 1 425.

PELLERAT, THIVOLET — *Dermatologica (Basel)*, 1972.

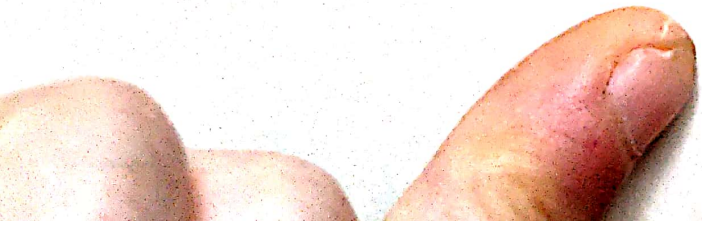
POPESCU I. GR. — *Med. interna (Buc.)*, 1967, *19*.

POPESCU I. GR., DRĂGULESCU J. — *Med. interna (București)*, 1967, *19*, 12, 1 421.

RATINOFF O. D., PENSKY J., OGSTON D., NAFT G. B. — *J. exp. Med.*, 1969, 129, 315.

RAYMOND J. P. — *Nouv. Presse méd.*, 1972, 1, 11.

RENOUX M., MONTIS G. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1971, 21, 2 337.



Scanned with OKEN Scanner

RIMBAUD P. — *Gaz. méd. Fr.*, 1972, *79*, 17.
ROSEN F. S., AUSTEN K. F. — *New Engl. J. Med.*, 1969, 280, 1 356.
RYAN T. J., SHIM YOUNG N., TURK J. L. — *Brit. J. Derm.*, 1968, 30, 485.
SAMS W. M., EPSTEIN J. H., WINKELMANN R. K. — *Arch. Derm.*, 1969, 99, 390.
SAURAT J. H. — *Rev. Méd. (Paris)*, 1971, 13, 693.
SELIGMANN M. — *Presse méd.*, 1971, 79, 2 413.
SEROPIAN E. — Alergia respiratorie și digestivă, Ed. medicală, București, 1972.
SHERMAN W. B. — *Rev. méd. (Paris)*, 1968, 16, 873 (trad.).
SONDERGAARD J., GREAVES M. W. — *Brit. J. Derm.*, 1971, 84, 424.
SONDERGAARD J., GREAVES M. W. — *Acta dermato-venereol. (Stockh.)*, 1971, 51, 98.
STEIMBUCH M., AUDRAN R. — *Rev. franç. Allerg.*, 1971, *12*, 213.
STORCK H. — *Rev. Méd. (Paris)*, 1964, 16, 881.
SZENTIVANYI A. — *J. Allerg.*, 1968, *42*, 203, 232.
THOMPSON J. S. — *Ann. intern. Med.*, 1968, 69, 361.
TOUTEE și colab. — *Rev. franç. Allerg.*, 1966, *6*, 3.
WECK A. L. — *Brit. J. Derm.*, 1967, 9.

Scanned with OKEN Scanner

Edemul angioneurotic ereditar

Angioedemul ereditar este o afecţiune rară, dar foarte gravă, care a fost semnalată pentru prima oară de Quincke în 1882 şi izolat ca entitate nosologică de sine stătătoare, ce trebuie deosebit de alte forme de edeme de către W. Osler în 1888. Acest autor a arătat că boala se manifestă ca o tulburare vasomotorie la nivelul ţesutului subcutanat şi submucos prin creşterea permeabilităţii capilare şi pe plan clinic prin instalarea bruscă a unor edeme cutanate intense în special la nivelul feţei şi al extremităţilor şi concomitent prin tumefieri acute ale mucoasei faringelui, îndeosebi laringelui, tractului gastrointestinal. Maladia are un caracter familial, cu transmitere ereditară dominantă şi un prognostic foarte rezervat.

Studiile din ultimii 10—15 ani, printre care cele ale lui Landermann şi colab. (1962) au adus primele indicaţii în legătură cu perturbările biochimice ce stau la baza acestei afecţiuni moştenite. Donaldson şi Evans au precizat în ce constă anomalia biochimică specifică a acestei boli, lipsa congenitală a inhibitorului C_1-esterazei, defect de mare importanţă în patogenia şi diagnosticul de laborator al bolii.

Aceste valoroase achiziţii au stîrnit în ultima vreme un îndreptăţit interes date fiind consecinţele lor pe plan terapeutic.

Simptomatologie şi prognostic

Boala debutează de obicei la copii înainte de 10 ani prin manifestări mai mult sau mai puţin violente, care se accentuează progresiv şi evoluează cu crize repetate de-a lungul anilor, cu recidive mai mult sau mai puţin regulate, cel mai adesea săptămînale. Aceste atacuri se caracterizează prin instalarea rapidă a unor edeme masive, profunde, hipodermice, delimitate, nepruriginoase, însoţite de o stare de distensie cutanată. Edemele sînt de dimensiuni variabile şi se pot localiza în diferite zone ale tegumentului, cu precădere însă la nivelul feţei şi al extremităţilor; ele regresează spontan după 1—3 zile.

Scanned with OKEN Scanner

Alături de edemele cutanate, interesarea constantă a mucoaselor constituie o trăsătură clinică foarte importantă a bolii, afecțiunea putîndu-se manifesta și numai prin aceste leziuni. Pot fi interesate concomitent sau independent mucoasele tractului respirator, gastrointestinal, urogenital.

Efectele clinice la nivelul tractului respirator pot merge de la o simplă răguşeală şi tulburare în fonație, pînă la o insuficiență respiratorie, care să pericliteze viața bolnavului, la o iminență de deces prin sufocare. Această insuficiență respiratorie acută, gravă, este datorită edemului intens al laringelui şi mai ales al glotei, care conduce la asfixie şi face din edemul angioneurotic ereditar o afecțiune cu o mortalitate ce se ridică pînă la 35—50%, cu precădere înaintea celui de al 4-lea deceniu de viață.

Participarea tractului gastrointestinal este de asemenea frecventă şi se traduce prin dureri abdominale foarte intense, cu vărsături, diaree apoasă, masivă, ajungînd în unele cazuri extreme la perforația intestinului. Colicile intestinale pot simula o urgență chirurgicală, un abdomen acut, fapt care poate duce la o intervenție inutilă.

Atingerea altor mucoase este mai rară. Astfel, interesarea mucoasei uretrale provoacă dificultate în micțiune, iar edemul mucoasei genitale generează dureri pelviene şi tumefieri ale mucoasei vaginale.

Ca manifestări foarte rare sînt menționate edeme la nivelul sistemului nervos central.

Frecvența şi durata crizelor rămîn cel mai adesea imprevizibile.

Mortalitatea este maximă între 25 şi 35 de ani, cînd se observă şi crizele cele mai grave. Acestea pot fi precedate de manifestări prodromale: stare de excitabilitate, cefalee, indispoziție, astenie, iar în familiile în care pacienții îşi cunosc boala, printr-o stare de mare neliniște şi tensiune care măresc gravitatea acestor puseuri.

În unele cazuri, erupția masivă este precedată de un eritem inelar, serpiginos, discret, pasager.

În declanşarea crizelor de edem, un rol îl pot avea traumatismele mecanice, comprimările tegumentului sau ale mucoaselor, solicitarea fizică, efortul, contracțiile intense ale unor grupe musculare, stress-urile psihice intense.

Diagnosticul diferențial se face cu edemul alergic sau idiopatic Quincke, de care se deosebeşte prin debutul în copilărie, prin frecvența mai mare a manifestărilor la nivelul mucoaselor, prin faptul că nu se asociază cu urticaria, rinita spasmodică sau alte manifestări alergice atopice, aşa cum se asociază forma obişnuită de edem Quincke.

În edemul ereditar, puseurile nu sînt corelate cu intervenția unor alergeni de tipuri variate, iar testele sînt negative. Incidența cazurilor familiale foarte grave, absența inhibitorului C_1 în serul bolnavilor, prognosticul foarte rezervat, sînt iarăşi cîteva trăsături ce deosebesc angioedemul ereditar de edemul Quincke alergic sau idiopatic.

Etiopatogenie

Frecvența. Landermann şi colaboratorii arată că pînă în 1962 fuseseră comunicate 358 de cazuri. Irma Gigli menționează că pînă în 1967 se cunoşteau 100 de familii cu istoric detaliat.

Scanned with OKEN Scanner

Mod de transmitere. Boala este independentă de sex, autozomală, transmiţîndu-se în dominanţă regulată cu penetranţă incompletă, indivizii afectaţi fiind heterozigoţi.

Modul de transmitere este legat de condiţia unei singure gene morbide, aproximativ 50% din urmaşi fiind indemni şi 50% purtători ai tarei morbide.

În 5 familii studiate în literatură, o generaţie a fost sărită.

În cazuri izolate, fără istorie familială, este vorba probabil de o mutaţie întîmplătoare, în care bolnavul poate fi primul reprezentant al unei noi linii morbide.

Este posibil să existe şi purtători ai modificărilor biochimice care nu au prezentat manifestări clinice.

Mecanisme biochimice. Descoperirea de către Donaldson şi Evans în 1963 a deficitului inhibitorului C_1^- al sistemului complementului seric, *marker* specific al bolnavilor cu edem angioneurotic ereditar, a adus o contribuţie foarte preţioasă în înţelegerea patogeniei şi în diagnosticul acestei afecţiuni. Inhibitorul natural al C_1 din serul uman normal este o alfaglicoproteină sau mai precis o $alfa_2$-neuroaminoglicoproteină, termolabilă, distinctă de antitripsină.

Această $alfa_2$-neuroaminoglicoproteină inhibă activarea C_1, adică formarea C_1-esterazei, enzimă proteolitică, ce reprezintă forma activată a C_1 şi este simbolizată în literatură prin C_1^-.

Din nenumăratele observaţii s-a putut deduce că C_1^- produce manifestări de angioedem prin intermediul unor reacţii succesive ale sistemului complementului, din care fac parte 9 proteine serice, numerotate de la 1 la 9, care reacţionează într-o ordine secvenţială şi conduc la formarea unor produşi secundari, elemente esenţiale ale inflamaţiei. Rolul C_1-esterazei a putut fi demonstrat şi prin injectarea intradermică sau subcutanată la bolnavii suferinzi de angioedem ereditar, care dezvoltau local edeme, spre deosebire de martorii normali.

Studii mai recente au arătat că $alfa_2$-neuroaminoglicoproteina, inhibitor natural al C_1-esterazei, inhibă şi alte enzime proteolitice, printre care: kalicreina plasmatică, plasmina, factorul Hageman (factorul XII al coagulării), tromboplastina activă, factorii de permeabilitate Miles.

Dacă inhibitorul respectiv lipseşte sau este deficient funcţional, substanţele amintite îşi exercită acţiunea nestingherite, determinînd edemul prin activarea unor factori care cresc permeabilitatea. Iată mai jos o schemă privind acţiunile inhibitoare ale inhibitorului C_1-esterazei şi consecinţele posibile ale absenţei sale (Marie-Françoise Dubosq):

Inhibitorul C_1^- inhibă şi:	Plasmina	Activarea kalicreinei, formarea de kinine, de C_1
	Factor XII	Creşterea factorului de permeabilitate Miles P.F./dil. Creşterea kalicreinei
	P.F. dil. Miles	Creşterea kalicreinei Vasodilataţie crescută
	Kalicreina	Creşterea kininelor Activarea C_1
	C_1 r şi C_1	Producerea crescută de anafilatoxină şi activarea sistemului de kinine

După cum s-a arătat, inhibitorul natural al C_1-esterazei este o alfa-neuroaminoglicoproteină, care inhibă atît formarea C_1 cît şi acţiunea sa enzimatică. În absenţa acestui inhibitor se ajunge la activarea C_1 şi la formarea C_1-esterazei, enzimă proteolitică activă.

Vom descrie unele din verigile mai importante ale acestor mecanisme:

În ce priveşte C_1 el este în realitate un ansamblu macromolecular compus din 3 proteine:

— C_1q — responsabil de fixarea pe anticorpi şi care nu ne interesează în cazul de faţă.

— C_1r — enzimă proteolitică care acţionează asupra celui de al treilea component.

— C_1s sau proesteraza, care se activează în C_1S, esterază activă responsabilă de activitatea enzimatică.

Cele trei proteine ale C_1 sînt asamblate prin intermediul ionilor de calcium.

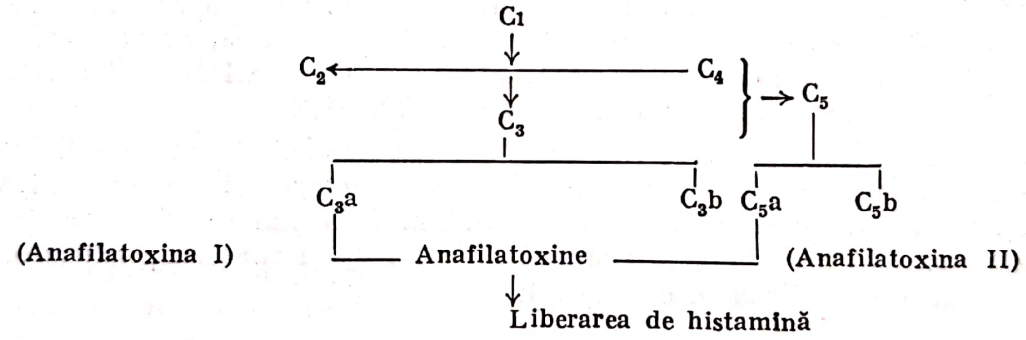
Activarea lui C_1, alta decît prin fixarea complexelor antigen-anticorp se face prin activarea directă a C_1s fără să fie nevoie de fixare prin intermediul C_1q.

$$C_1 \begin{cases} -\ q \\ -\ r \\ -\ s \rightarrow C_{\overline{1s}} = C_1 \text{ esteraze} \end{cases} \Big\} C_{\overline{1}}$$

↑ factori de activare alţii decît complexele Ag-Ac

Am arătat că inhibitorul natural al C_1-esterazei este o alfa$_2$-neuroaminoglicoproteină, care inhibă atît formarea C_1 cît şi activarea sa enzimatică.

În absenţa acestui inhibitor se ajunge la C_1-esterază, la formarea enzimei proteolitice active, simbolizată $C_{\overline{1}}$. Vom descrie în continuare unele din verigile mai importante ale acestor mecanisme. Iată schema secvenţială de activare a complementului pînă la anafilatoxină.



Sub acţiunea $C_{\overline{1}}$ asupra substraturilor naturale, adică a componenţilor C_2 şi C_4 ai sistemului complementului, în prezenţa ionilor de Mg şi mai ales la suprafaţa celulelor, ia naştere o enzimă nouă $C_{\overline{4,2}}$, constituită dintr-un fragment din $C_4 = C_{\overline{4c}}$ şi un fragment de $C_2 = C_2a$, denumită şi C_3-convertază, deoarece ea acţionează la rîndul său asupra lui C_3 pe care îl activează, clivîndu-l în două fragmente de moleculă în C_3a (anafilatoxina I) şi factorul chimiotactic C_3b.

Sub acţiunea C_3-convertazei o porţiune din C_3, adică C_3b este fixată pe complex, iar C_3a, mic fragment cu activitate anafilatoxinică este eliberat în faza

fluidă. Prezența în complex a lui C_3b conferă complexului capacitatea de a participa la fenomenul de imunoaderență, de a se fixa pe receptorii specifici eritrocitari sau polimorfonucleari, fenomen ce se pare că inițiază fagocitoza de către polimorfonucleare. Interacțiunea în continuare a componentei C_5 al complementului cu complexul C_4, C_2 și C_3, care formează un ansamblu: $C_{4, 2, 3}$ sau „C_3-dependent-peptidaza", duce la clivarea acestui component în C_5 a (anafilatoxina II) și un factor chimiotactic.

Intervenția primelor patru componente necesită prezența ionilor de Mg. Formarea anafilatoxinei duce la eliberarea de histamină. Activarea fragmentelor C_6 și C_7 a fost mai puțin studiată. Ambele fragmente se fixează pe complex și în cursul acestor reacții este generat un factor chimiotactic al polimorfonuclearelor.

Adaosul de componenți C_8 și C_9 duce la liza osmotică a celulelor țintă și la producerea de discontinuități în membrana celulară, vizibile la microscopul electronic.

Această trecere în revistă a evenimentelor biochimice din sistemul complementului permite înțelegerea unor verigi patogenice importante din edemul angioneurotic ereditar.

Într-adevăr, absența inhibitorilor $C_{\bar{1}}$ în această boală atrage după sine o activitate neinhibată a C_1 cu un rol deosebit în patogeneza acestor fenomene acute. Atacurile clinice se asociază în mod evident cu creșterea remarcabilă a activității C_1-esterazei și reducerea accentuată a C_4 și C_2, substratele naturale ale acestei activități. De altfel, bolnavii cu edem angioneurotic ereditar sînt supuși în permanență la acțiunea $C_{\bar{1}}$, așa cum se deduce din faptul că C_4 și C_2 substratele naturale ale acestei activități sînt reduse chiar în intervalele asimptomatice. La acești bolnavi s-a demonstrat, de asemenea, creșterea $C_{\bar{1}}$ în sîngele venos de la nivelul unei extremități afectate de edeme. Injectarea intradermică de $C_{\bar{1}}$ purificat la bolnavii cu edem angioneurotic ereditar, declanșează o criză de angioedem. Atacul nu apare la homozigoți care prezintă deficiențe de C_2, chiar la doze de 10 ori mai mari. Din această observație se poate deduce că $C_{\bar{1}}$ produce angioedem prin intermediul unor reacții secvențiale care antrenează substratele naturale ale acestei esteraze (C_2 este principalul său substrat natural). Așa cum am mai arătat în schemele anterioare, în cursul acestor reacții, are loc și formarea anafilatoxinei cu rol în eliberarea histaminei, mediator biochimic răspunzător de angioedem. Nu s-au observat însă rezultate favorabile în cursul acestor crize cu antihistaminice, care nu influențează nici reacția intradermică la $C_{\bar{1}}$. În patogenia bolii trebuie avut în vedere faptul că absența inhibitorului $C_{\bar{1}}$ în serul acestor bolnavi este echivalentă cu lipsa activității inhibitorii și contra kalicreinei, fapt ce duce la creșterea kininelor prin activarea sistemului kininoformator.

Kininele sînt polipeptide dotate cu proprietăți multiple, în special vasodilatatoare și algogene. Acest sistem are foarte numeroase interrelații cu alte sisteme, precum cu cel al complementului, al coagulării, al fibrinolizei.

Biosinteza kininelor se face de la $alfa_2$-globuline (kininogen) sub acțiunea kalicreinei plasmatice. Aceasta acoperă în realitate trei enzime diferite: kali-

Scanned with OKEN Scanner

creina I, II şi III, care sînt nişte argininoesteraze cu activitate comparabilă cu a plasminei, trombinei, factorului de permeabilitate Miles.

Desigur, plasmina şi tripsina sînt susceptibile a forma kinine, rolul major în această direcţie este atribuit însă kalicreinei.

Kalicreinele plasmatice există sub forma inactivă de kalicreinogen, sintetizat în ficat. Activarea kalicreinogenului se face sub influenţa unor numeroşi factori printre care: $C_{\bar{1}}$, plasmina, factorul XII de coagulare activat Hageman etc.

Kininele formate sînt bradikinina şi kalidina (decapeptid), care se poate transforma la rîndu-i în bradikinină. Ele au un titru plasmatic de 2,5 mg/ml şi au ca rol fiziologic adaptarea circulaţiei locale la nivelul extremităţilor membrelor. Distrugerea kininelor se face extrem de rapid, printr-o kininază plasmatică, care-şi exercită activitatea la pH 7 şi atunci cînd kalicreina este crescută. Kininaza plasmatică este inactivată de acidul epsilon-aminocaproic şi de EDTA. Adrenalina, din contra, stimulează activitatea kininazei plasmatice; orice descărcare generală de catecolamine antrenează o dispariţie aproape totală a bradikininei în sîngele arterial.

Kininele pot să declanşeze şi o producere de histamină în ţesuturi. $C_{\bar{1}}$ (C_1-esteraza), plasmina, tripsina sînt capabile să activeze formarea kininelor.

Înafara inhibitorului $C_{\bar{1}}$ mai există şi un alt inhibitor al kalicreinei, o $alfa_2$-macroglobulină care mai inhibă în plus plasmina şi trombina. O cauză a lipsei celui de al doilea inhibitor al kalicreinei ar fi consumpţia sa prin sistemul fibrinolizei şi al coagulării.

Activarea sistemului kininelor ca răspuns la lezarea nespecifică tisulară antrenează formarea de peptide vasoactive şi mobilizează, pe de altă parte, în sistemul complementului, probabil prin activarea exercitată de kalicreină asupra C_1. Acţiunea trasylolului, inhibitor al kalicreinei şi eficienţa acestui agent asupra crizelor de edem, constituie o prezumţie serioasă a unui astfel de mecanism în această boală.

De asemenea, plasmina, în absenţa inhibitorului $C_{\bar{1}}$, poate activa C_1 şi declanşa în felul acesta secvenţe de reacţii ce duc la atacul de edem ereditar.

Inhibitorul $C_{\bar{1}}$ este capabil să inhibe şi proprietăţile cazeolitice şi fibrinolitice ale plasminei. Este cunoscut că şi acidul epsilon-aminocaproic inhibă formarea plasminei.

Activatorii plasmatici ai formării plasminei sînt prezenţi în mod normal sub formă de urme în plasmă. Ei au fost găsiţi în cantităţi crescute după stress, exerciţii şi traumatisme, Stress-ul ar acţiona prin intermediul adrenalinei, care se ştie că activează formarea plasminei. Această protează fibrinolitică devine activă în timpul stress-ului şi la rîndul său ar acţiona asupra C_1. Plasmina poate să acţioneze în activarea kalicreinei şi direct în activarea kininogenului în kinine.

Acest mecanism ar avea meritul de a explica declanşarea crizelor prin traumatisme, stress-uri.

Din cele de mai sus reiese complexitatea problemelor patogenice în edemul angioneurotic ereditar, care sub anumite aspecte sînt încă insuficient elucidate.

Scanned with OKEN Scanner

Lipsa inhibitorului C_1^- poate duce la creşterea permeabilităţii prin diferite mecanisme biochimice, între care şi cele datorite absenţei controlului substanţelor vasoactive. În ce priveşte activitatea neinhibată a cascadei sistemului complementului, ea nu constituie decît o cale, care este însă de importanţă patogenică şi diagnostică hotărîtoare. Pe plan patogenic, merită a fi amintită ipoteza emisă de Donaldson şi Rotnoff, în 1969, care arată că C_1^- produs în mare cantitate în absenţa inhibitorului său, acţionează asupra substraturilor sale naturale C_2 şi C_4 şi în particular asupra lui C_2, de unde rezultă o peptidă „kinine-like" vasoactivă, vecină cu bradikinina vasodilatatoare şi algogenică. Aceasta este responsabilă de edem şi durere, fiind apreciată ca cea mai importantă din punct de vedere patogenic dintre toate substanţele ce iau naştere în diversele verigi biochimice ale bolii. Lipsa cantitativă, absenţa inhibitorului C_1^-, adică a alfa$_2$-neuroaminoglicoproteinei serice specifice la 95% din cazurile de edem ereditar angioneurotic sau biosinteza deficientă pe plan funcţional, calitativ, a acestei glicoproteine la 5% din cazuri, duc la activarea secvenţială continuă a sistemului complementului şi inclusiv la formarea acestei peptide „kinine-like".

Donaldson, Rotnoff, Diaz da Silva şi Rosen îşi bazează ipoteza pe experienţa făcută prin injectarea de C_1^- purificat la martorii normali, la subiecţi atinşi de un deficit de C_2 şi la suferinzi de edem angioneurotic ereditar.

Injectarea C_1^- la purtătorii tarei de edem ereditar, declanşează un edem local important şi chiar o criză generală, în timp ce la cei cu deficit de C_2 injecţia C_1^- nu provoacă nici măcar papule, ceea ce probează că C_1^- nu este responsabil de edeme, ci că C_2 este intermediarul necesar între C_1^- şi substanţa vasodilatatoare, peptide „kinine-like" principalul factor responsabil de fenomenele clinice din edemul angioneurotic ereditar.

Oprirea spontană a crizei s-ar putea face prin epuizarea C_2 şi C_4, substraturile naturale ale lui C_1^-. Aceasta o confirmă dozarea biologică a titrului acestor componente, care este nul în timpul crizei şi scăzut în perioada de remisiune. Apariţia intermitentă a crizelor nu este însă bine explicată. Se pare că intervin şi alte mecanisme compensatoare. În acest sens, sistemul endocrin pare să aibă un rol important, fapt ce reiese şi din rezultatele bune ale tratamentului cu metiltestosteron.

Aşa cum am văzut în activarea lui C_1 în C_1^- un rol posibil îl poate avea şi liberarea de adrenalină în timpul stress-urilor; de asemenea, activarea plasminei este susceptibilă la rîndu-i să activeze C_1 în C_1^-.

În sistemul interrelaţiilor patogenice ale bolii mai amintim că şi factorul Hageman (factorul XII al coagulării) activat, factorul P. F./dil. Miles activat ca şi kalicreina sînt tot atîţia stimuli biochimici capabili să activeze C_1 în C_1^- sau să acţioneze asupra sistemului kininelor din plasmă, inducînd formarea acestora, desigur, fiecare cu rol neîndoios în apariţia fenomenelor morbide.

Diagnosticul de laborator. Diagnosticul de precizie, alături de datele anamnestice privind *pedigree*-ul familial, se face prin constatarea absenţei inhibitorului C_1^- în plasma pacientului. În mod normal, concentraţia acestei alfa$_2$-neuroaminoglicoproteine este de $2{,}4 \pm 4$ mg/100 ml ser. Această concentraţie se reduce la mai puţin de 0,64 mg% în serul bolnavilor cu edem angioneurotic ereditar.

Scanned with OKEN Scanner

Ca metode directe, Rosen a folosit dubla imunodifuzie Outscherlony, iar Mancini, imunodifuzia radiară.

Pe această cale, s-a observat că 95% dintre pacienţii cu edeme intense, prezentau o activitate inhibitorie a $C_{\bar{1}}$ între 8% şi 28%. Un titru subnormal de 28% este apreciat ca suficient pentru a împiedica crizele sau a le face să evolueze discret.

La 5% din rudele afectate, alfa-neuroaminoglicoproteina inhibitorie este în concentraţie normală, dar prezintă deficienţe calitative în funcţiile biochimică şi hemolitică.

O altă metodă biochimică de evoluare a inhibitorului $C_{\bar{1}}$ are ca principiu măsurarea acţiunii $C_{\bar{1}}$ asupra unui substrat specific lui $C_{\bar{1}}$, adică asupra unui ester sintetic al unui aminoacid sau, mai concret, măsurarea hidrolizei esterului etilic al N-acetil-alfa-tirozinei, hidroliză mărită în prezenţa serului bolnavului.

A treia metodă se bazează pe capacitatea inhibitorului $C_{\bar{1}}$ de a bloca acţiunea C_1 în hemoliza imună.

Tratamentul angioedemului ereditar

Interpretarea greşită a episoadelor acute cu tumefieri cutaneomucoase ca fenomene imunoalergice de tip imediat a dus la instituirea de urgenţă a unui tratament cu corticoizi, ACTH, adrenalină, antihistaminice cu efecte discutabile. Numai adrenalina, efedrina, spasmoliticele au avut efecte tranzitorii asupra atacurilor de edem.

După descoperirea defectului biochimic congenital, tratamentul cel mai raţional şi satisfăcător apare acela ce decurge din mecanismele etiopatogenice şi în primul rînd terapia de substituţie, care constă în aportul de inhibitor $C_{\bar{1}}$.

Astfel, în crizele de edem cutaneomucos ereditar, trebuie instituit un tratament cu plasmă proaspătă sau cu plasmă conservată la frig.

Luîndu-se toate precauţiile cerute de păstrarea în condiţii optime se administrează 500 ml plasmă, suficiente pentru jugularea puseului.

Diminuarea remarcabilă a titrului C_1-esterazei după perfuzie arată că titrul inhibitorului, chiar dacă n-a atins nivelul întîlnit la normali, a fost suficient pentru a împiedica acţiunea C_1-esterazei asupra C_2 şi C_4.

Deşi sînt mari dificultăţi pentru purificarea şi conservarea $alfa_2$-neuroaminoglicoproteinei, s-au preparat concentrate de inhibitor care se folosesc în cantităţi de 500 ml în 20 ml ser fiziologic, echivalente cu concentraţia conţinută într-un litru de plasmă. Acest tratament a dat rezultate bune în sensul opririi evoluţiei crizelor de edem. Substanţa are însă un timp de înjumătăţire scurt şi odată cu scăderea şi dispariţia sa din plasmă apare şi pericolul de revenire a crizelor.

O altă încercare terapeutică interesantă în terapia edemului angioneurotic ereditar, s-a efectuat în ultimii ani cu acid epsilon-aminocaproic (EACA) i.v. sau *per os*, cunoscut inhibitor al plasmei şi larg folosit în lupta contra fibrinolizei. Această substanţă, asemănătoare lizinei, interferează cu enzimele plasmatice de activare a C_1 şi duce, nu numai la inhibarea competitivă a activării

Scanned with OKEN Scanner

plasminei, ci şi a kalicreinei, fiind în acelaşi timp un inhibitor al C_1-esterazei, cu putere de a bloca acţiunea acesteia.

S-au obţinut rezultate favorabile (Nillson, Lundh, Champion, Luchman) cu 18—30 g/zi EACA, timp de 6 zile. Trebuie avute în vedere unele efecte secundare la dozele mai mari şi repetate, ca: favorizarea trombozelor vasculare, mialgii, stare de astenie, greaţă, vărsături, diaree, foarte rar necroză vasculară (un caz). Este interzis la gravide.

Tot ca tratament antifibrinolitic s-a folosit acidul tranexamic (ciclocapron) în doze de atac de 3—8 g/zi şi doze de întreţinere 1/2, 1/3 din doza iniţială, timp de 6 zile. Acesta este mai bine suportat şi se apreciază că are efecte terapeutice de 10 ori mai intense decît acidul epsilon-aminocaproic.

S-au citat şi cazuri agravate cu preparatele antifibrinolitice (Juhlin şi Michaelsson). Aceşti autori au încercat la doi bolnavi trasylolul, inhibitor al kalicreinei, preparat extras din parotida şi plămînul de cal, utilizat obişnuit în chirurgie contra fibrinolizei, în pancreatitele acute etc.

La a patra perfuzie, 6 săptămîni după prima, o bolnavă tratată cu trasylol a dezvoltat un mare şoc anafilactic, cu edeme intense ale trunchiului.

Observaţia empirică că metiltestosteronul, în doze mici, are un efect profilactic al crizelor, a fost verificată de mai mulţi autori. În acest sens, în perioadele de remisiune se administrează metiltestosteron 10—20 mg/zi cu urmărirea evitării unor eventuale efecte secundare neplăcute, mai ales la copii şi femei.

Bibliografie

CHAMPION R. H., ROBERTS S. O. B., CARPENTER R. G., ROGER R. J. — *Brit. J. Derm.*, 1969, 81, 588.

CHAMPION R. H., LACHMANN — *Brit. J. Derm.*, 1969, 81, 763.

DONALDSON V. H., ROSEN F. S. — *J. clin. Invest.*, 1964, 43, 2 204.

DONALDSON V. H., RATNOFF O. D., DIAS DA SILVA W., ROSEN F. S. — *J. clin. Invest.*, 1969, 48, 642.

GOTZE O., MÜLLER EBERHARD J. H. — *J. exp. Med.*, 1971, *134*, 3, 2, 90.

JUHLIN L., MICHAELSSON G. — *Acta derm-venereol. (Stockh.)*, 1949, 49, 37.

KURBAN A. K. — *Brit. J. Derm.*, 1970, 82, 76.

KURBAN A. K., TURNER R. H., RYAN T. J. — *Brit. J. Derm.*, 1970, *82*, suppl 5, 44.

LANDERMANN N. S., WEBSTER M. E., BECKER E. L., RATCLIFFE H. E. — *J. Allergy*, 1962, 33, 330.

LAVACQUERIE F., HAZARD J. — *Gaz. méd. Fr.*, 1968, 73, 4 145.

IRMA GIGLI — *J. invest Derm.*, 1973, 60, 6.

MISGELD V., SCHULTZ-EHRENBURG U. — *Med. Klin.*, 1973, 21, 693—697.

PAUPE J. — *Ann. intern. Med.*, 1969, *1*, 120.

PICKERING R. J., GOOD R. A., KELLY, GEWURZ H. — *Lancet*, 1969, 326.

RATNOFF O. D., PENSKY J., OGSTON D., NAFF G. B. — *J. exp. Med.*, 1969, 129, 315.

ROSEN F. S., AUSTEN K. F. — *New Engl. J. Med.*, 1969, 280, 1 356.

ROSEN F. S., CHARACHE P., PENSKY J., DONALDSON V. H. — *Science*, 1965, 148, 957.

SAURAT J. H., WOLFROMM R. — *Sem. Hôp. Paris*, 1971, 47, 285.

SAURAT J. H. — *Rev. méd. (Paris)*, 1971, 13, 693.

SCHULTZ K. H. — *Hautarzt*, 1974, 25, 12—16.

SONDERGAARD J., GREAVES M. W. — *Acta dermato-venereol. (Stockh.)*, 1971, 51, 98.

SOTTY M., GILLOT C. — *Presse méd.*, 1966, 74, 1 943.

THOMPSON J. S. — *Ann. intern. Med.*, 1968, 69, 361.

Scanned with OKEN Scanner

Manifestări cutanate iatrogene

Accidentele postterapeutice, riscurile sau reacţiile adverse, nedorite, date de medicamentele utilizate în tratamentul diverselor boli, au devenit din ce în ce mai frecvente şi mai grave şi constituie astăzi o problemă foarte importantă de sănătate, ce preocupă toate ţările. Amploarea şi incidenţa acestor manifestări au determinat de altfel şi O.M.S. de a include în programul său de preocupări aceste chestiuni pentru a se iniţia şi organiza, în fiecare ţară, măsurile curente de farmacovigilenţă, pentru depistarea tuturor acestor reacţii grave întîlnite în practica medicală, ca şi pentru prevenirea lor printr-o utilizare cît mai judicioasă şi corectă a diverselor medicaţii. Această situaţie se explică prin descoperirea continuă de noi medicamente active, prin apariţia unui număr foarte mare de noi produse farmaceutice în cormerţ, ca şi prin consumul exagerat de medicamente.

Pe de altă parte, unele din substanţele chimice folosite în agricultură, în industria alimentară sînt identice sau dau reacţii încrucişate cu medicamentele.

Reacţiile patologice produse de medicamente sînt mai frecvente pe piele decît la nivelul altor organe sau sisteme, fapt care se explică, pe de o parte prin aceea că organul cutanat, prin aşezarea sa, este mai expus sensibilizării, asupra sa exercitîndu-se un dublu foc antigenic, atît pe cale internă, cît şi prin contact extern, iar pe de altă parte leziunile de pe piele sînt mai uşor de observat de pacient şi de către medic şi de corelat cu administrarea de medicamente. În sensul acestor afirmaţii, trebuie să amintim că numai erupţiile cutanate provocate de medicamentele administrate pe cale internă constituie 5—10% din totalul bolnavilor internaţi în clinicile de dermatologie, iar dermitele prin contact extern nu sînt nici ele cîtuşi de puţin de ignorat numericeşte.

În afară de incidenţa ridicată a acestor reacţii adverse, trebuie relevată şi gravitatea cu totul deosebită a unora dintre ele. Astfel în S.U.A., penicilina produce anual 300 de cazuri de şoc anafilactic letal. Riscul fatal la terapia cu cloramfenicol este de cel puţin 1/60 000. Într-un mare spital din S.U.A., 1,8% din toate cazurile mortale au fost asociate cu o reacţie medicamentoasă.

Scanned with OKEN Scanner

În practica medicală, în faţa fiecărui pacient trebuie avut în vedere şi riscul unei reacţii adverse. Pe de altă parte, odată apărut un asemenea accident, pe primul plan stă atît precizarea corectă a diagnosticului etiologic, înlăturarea drogului din terapie, tratamentul corespunzător al manifestării clinice respective şi evitarea pe viitor a unei reacţii ce poate fi mult mai gravă.

Clasificarea reacţiilor cutanate iatrogene după mecanismele patogenice. *Acţiunea toxică*. Prin acest mecanism se produc manifestări legate direct de cantitatea medicamentelor administrate, de un supradozaj acut sau cumulativ. Acest supradozaj poate fi rezultatul unei erori de prescriere a unui medicament în doză excesivă sau prin ingerarea accidentală sau voită de către bolnav a medicamentului în doză mare.

Medicamentele pot avea o acţiune toxică în determinarea unor manifestări în condiţiile unor tulburări organice (hepatice sau renale). Astfel, o insuficienţă hepatică cu implicaţii în mecanismul de sulfoconjugare poate determina acest tip de accidente. Un exemplu de acest gen îl oferă ficatul prematurilor, care nu mai conjugă cloramfenicolul cu acidul glicuronic, ceea ce duce la creşterea cloramfenicolului în sînge şi la apariţia sindromului cenuşiu (cianoza cenuşie, vomă, hipotermie, colaps). Insuficienţa renală poate de asemenea creşte concentraţia diverselor droguri: un exemplu, streptomicina folosită în tratamentul cronic al tuberculozei, care poate produce manifestări de tip hemoragic.

Idiosincrazia (reacţie de intoleranţă) are la bază un deficit enzimatic ereditar, cu rol important în influenţarea răspunsului la medicamente. Aceste deosebiri de reactivitate reflectă diferenţe în sinteza enzimelor specifice interesate în acţiunea farmacologică sau metabolizarea unui medicament.

Există şi alte variaţii genetice privitoare la capacitatea de producere a anumitor enzime, care explică de ce unii indivizi metabolizează într-o proporţie insuficientă unele medicamente, producîndu-se astfel niveluri crescute ale concentraţiei lor în sînge, ce cresc riscul reacţiei toxice sau alergice. Pe fondul unor deficite enzimatice ereditare, acţiunea unor medicamente porfirinogenice (griseofulvina, estrogenii, unele sulfamide etc.) pot precipita apariţia unor manifestări clinice de tipul porfiriilor.

Interacţiunea medicamentelor. Cînd se administrează 2 sau mai multe medicamente deodată, unul poate reduce sau creşte efectul celuilalt. De mare importanţă practică este potenţialul pe care îl au unele medicamente de a creşte în ficat sinteza de enzime care metabolizează rapid alte medicamente adesea neînrudite chimic, reducîndu-le efectele.

Fenobarbitalul stimulează activitatea enzimelor microzomale ale ficatului ducînd la metabolizarea rapidă a griseofulvinei etc. De asemenea, griseofulvina stimulează formarea unor enzime ce metabolizează rapid şi inactivează anticoagulanţii cumarinici.

Manifestări adverse prin liberarea de histamină endogenă pot provoca numeroase medicamente, fără o sensibilizare imunologică prealabilă precum: aspirina, piramidonul, polimixina, dextranul, unele polipeptide etc.

Alte manifestări postterapeutice sînt datorite *dezechilibrului ecologic al florei intestinale*, după administrarea de antibiotice cu spectru larg. Se produce reactivarea *Candidei albicans* (perleş, stomatite, dermite anale). Dezechilibre asemănătoare apar şi după corticoterapia de durată, care diminuă puterea de apărare a organismului şi favorizează apariţia de candidomicoze, piodermite.

Scanned with OKEN Scanner

Un sindrom rar observat în clinică la bolnavii internaţi pentru o dermatoză infecţioasă este sindromul choleriform descris de Merklen, care poate surveni după administrarea de antibiotice cu spectru larg pe cale digestivă. Se realizează o disbacterioză prin distrugerea florei antagoniste şi creşterea virulenţei unor germeni din flora colică, precum şi a stafilococului. Sindromul se manifestă prin diaree choleriformă însoţită de deshidratare importantă, stare febrilă, anorexie, ceea ce impune administrarea unei medicaţii de urgenţă. Aceasta constă din rehidratare şi administrarea unui antibiotic selectiv pe germenul reactivat, identificat prin coproculturi şi antibiogramă.

Fenomenul Herxheimer sau acţiunea de reaprindere, constă în reacţia febrilă şi exacerbarea leziunilor existente, uneori cu consecinţe grave, după cantităţi mari de penicilină în sifilisul florid cîştigat, sifilisul congenital precoce etc., chiar la începutul tratamentului. Reacţia are la bază distrugerea masivă de spirochete cu eliberarea de cantităţi mari de endotoxină, responsabilă de aceste patofenomene.

Fotosensibilizarea. Unele medicamente ca diureticele din grupul tiazidelor (Nefrix), largactilul, griseofulvina, sulfonilureea etc., pot favoriza sensibilizarea la lumină. Erupţia este alcătuită din eritem, edem, veziculaţie, scuame şi apare pe părţile expuse radiaţiilor solare. Erupţia nu este prezentă în regiunea submandibulară şi în fosa nazală în acest tip de manifestări, fapt ce diferenţiază fotosensiblizările de dermatitele de contact care pot apărea tot pe părţile descoperite.

Sînt şi medicamente de uz extern ce favorizează fotosensibilizarea (tra. bergamotte, eozina etc.).

În anumite situaţii, unele droguri precum ergotina, secara cornută şi în special adrenalina, pot provoca gangrena postmedicamentoasă.

Multe din accidentele la medicamente ţin de natura farmacologică a drogului (ex. leucopenia la azotiperită) sau stomatitele şi agranulocitoza după 5-fluorouracil, metotrexat sau alte citostatice.)

Pot exista şi efecte placebo: de exemplu, sincopă după o injecţie. Unele manifestări adverse sînt datorite unor mecanisme insuficient cunoscute.

Patogenia alergică ocupă primul loc în determinarea reacţiilor adverse la medicamente şi în inducerea unor manifestări adesea foarte grave. Alergia medicamentoasă este caracterizată prin apariţia unor efecte diferite de cele obişnuite la drogurile în cauză şi care are la bază o sensibilizare prealabilă printr-o expunere anterioară la substanţa în chestiune. Unele medicaţii pot acţiona ca antigene complete (seruri şi vaccinuri), altele ca haptene, aşa cum sînt de altfel cele mai multe dintre medicamente. Alergia medicamentoasă are la bază un mecanism imunologic. Aceste manifestări patologice la farmacoalergeni pot fi împărţite după schema lui Coombs şi Gell în 4 grupe:

1. Reacţii alergice de tip I — imediate, anafilactice şi atopice, ce apar după 2—15 minute de la administrarea medicamentului: şoc anafilactic, urticarie, edem Quincke, astm. Aceste reacţii sînt mediate de anticorpi reaginici (IgE).

Alături de reacţiile alergice imediate, trebuie amintite *reacţiile accelerate*, care apar după 1—72 de ore de la începutul administrării medicamentului (penicilină etc.): urticaria, edem Quincke etc., manifestări asociate cu anti-

Scanned with OKEN Scanner

corpi reaginici (IgE) şi anticorpi IgG în aceeaşi specificitate. Ultimii acţionează ca anticorpi „blocanţi" competitivi cu reaginele faţă de antigen, încetînd sau prevenind eliberarea de histamină prin afinitatea mare de legare, cînd sînt în concentraţie suficient de ridicată şi au deci efect de întîrziere sau stingere a reacţiei urticariene.

2. Reacţii de tip II, citolitice. Exemplu: purpura la Sedormid. Acest medicament poate determina o purpură trombocitopenică prin combinarea sa cu plachetele sanguine, cu care formează un antigen faţă de care iniţiază procesul imunologic.

3. Reacţii de tip III. Boala serului cu apariţia întîrziată. Alături de boala serului, în acest grup ar putea intra şi urticaria recurentă la penicilină însoţită de artralgii. Acest tip de reacţie întîrziată la benzilpenicilină constituie un sindrom cu trei caractere deosebite: a) reacţiile încep după 3—21 zile după ce benzilpenicilina nu mai este administrată; b) toţi pacienţii ce fac acest tip de manifestare aveau puseuri urticariene recurente, care persistau 2 săptămîni — 4 luni după întreruperea tratamentului cu penicilină; c) circa 80% dintre pacienţi se plîngeau de tumefieri şi dureri articulare. Acest sindrom se termină spontan în 75% din cazuri. La aceşti pacienţi s-a detectat reagine faţă de determinantul minor (MDM), ce nu erau asociate cu anticorpi blocanţi de aceeaşi specificitate şi deci o cantitate mică de antigen poate duce la eliberarea de histamină.

În reacţiile alergice întîrziate, care apar după 3 zile de la începutul administrării medicamentului, B. B. Levine încadrează unele erupţii urticariene, morbiliforme, eriteme difuze, eriteme polimorfe buloase, purpura, dermatite exfoliative, sindrom Stevens-Johnson, erupţii medicamentoase fixe, febră, artralgii.

4. Reacţii de tip IV — tisulare (eczeme de contact) sau reacţii de hipersensibilitate întîrziată. În ce priveşte benzilpenicilina se apreciază că în reacţiile locale, în unele reacţii maculopapuloase şi chiar în reacţii febrile ar interveni hipersensibilitatea de tip întîrziat la acest antibiotic.

Antigenele. Unele medicaţii ca serurile şi vaccinurile, produse proteice, antigene complete ca atare, au un puternic potenţial alergizant şi pot produce o sensibilizare de la prima injecţie. Cele mai multe medicamente sînt însă haptene. Pentru ca ele să poată induce un răspuns imun, trebuie să formeze conjugate haptenoproteice, cu rol imunogen.

Haptena se leagă de proteine prin legături covalente, puternice, ireversibile, stabile în timpul metabolizării *in vivo* a conjugatului antigenic în chestiune. Rareori conjugatele imunologice pot rezulta din legarea unui grup prostetic de proteina „cărăuş" prin legături ionice multiple. Alteori, se pot întîlni între haptenă şi suportul său, legături de chelaţie, cu stabilitate relativă, deci reversibilă, care poate însă induce formarea de anticorpi sensibilizanţi. Pentru ca o substanţă macromoleculară străină să inducă un răspuns imun, trebuie să fie metabolizată enzimatic *in vivo*, în macrofage. Produşii de transformare ai antigenului trebuie să parcurgă mai multe trepte metabolice pentru a forma substanţa chimică inducătoare a anticorpogenezei. Substanţa chimică singură (haptena) nu este capabilă să parcurgă aceste trepte, în timp ce după legarea ei stabilă de proteină, haptena utilizează aceleaşi căi metabolice cu proteina. Anticorpii antihaptenici vor fi imunologic specifici şi faţă de proteina „cărăuş",

Scanned with OKEN Scanner

față de configurația acesteia din jurul legăturii cu haptena, fapt dovedit și experimental.

Deși efectul specificității proteinei purtătoare poate fi observat și în reacții alergice imediate, haptena singură (*hapten binding*) este suficientă însă pentru a produce reacții imediate puternice. Reacțiile de hipersensibilitate întîrziată nu pot fi produse decît prin conjugatele haptenoproteice.

În cazul medicamentelor alergizante care nu sînt capabile de a se lega ireversibil de proteine (sulfonamide, barbiturice, chinidina etc.) se consideră că un produs de metabolism sau de degradare dă compusul proteină-haptenă necesar, cu potențial imunogen. Degradarea este transformarea chimică ce nu necesită catalizarea enzimatică. Exemple de degradare apar în sistemul alergenic al benzilpenicilinei. Există 3 determinante haptenice formate din benzilpenicilină: acid benzilpeniciloil (BPO) ce se consideră determinantul haptenic major, formîndu-se în proporție de 95% și doi determinanți haptenici minori pentru că se formează din punct de vedere chimic în cantitate mai mică de 5% și anume, acid benzilpenicilenic și acid benzilpenamaldic.

Desigur și alte medicamente sau reacții alergice suferă modificări metabolice, cu producerea de compuși chimici care se leagă de proteine, acești determinanți haptenici sînt însă puțin cunoscuți.

Medicamentele suferă procese de hidroxilare, oxidare, reducere ca și importante modificări structurale pentru a deveni imunogene. Constituția atopică crește riscul dezvoltării reacțiilor la medicamente. Penicilina provoacă în mod predominant reacții anafilactice, la atopici mai frecvent, și adesea foarte grave. La pacienții cu funcție renală deficitară frecvența reacțiilor alergice este mai mare. Afecțiuni autoimune ca: lupusul eritematos sistemic, periarterita nodoasă, pot fi precipitate sau agravate de medicamente. Medicamentele depozit cresc riscul sensibilizării, deoarece mențin o concentrație înaltă a agentului alergizant pentru perioade lungi.

Riscul de a dezvolta sensibilizarea este mai mare în administrarea prelungită cu doze crescute. Dozele mici pot induce de asemenea reacții la indivizii sensibilizați.

Trebuie reținut, de asemenea, posibilitatea sensibilizărilor încrucișate între medicamente ce au în formula lor chimică un nucleu comun. Un asemenea grup îl reprezintă fenotiazinele cu nucleu piridinic (fenergan, piperazină etc.); grupul para (sulfamidele para, PAS, novocaină etc.), grupul streptomicinei (streptomicină, kanamicină, neomicină, framicetină).

Anticorpii. Agenții chimioterapici pot determina formarea de *reagine, de anticorpi precipitanți, anticorpi citotoxici* sau *pot determina o sensibilitate de tip întîrziat.*

Reaginele sînt IgE, iar IgG și IgM sînt anticorpi ce fixează complementul.

Proprietatea fundamentală a anticorpilor este specificitatea lor, ceea ce înseamnă legarea specifică a acestora cu determinanții antigenici ce le-au indus biosinteza.

În legătură cu alergia la medicamente, trebuie subliniate cîteva caracteristici ale anticorpilor sensibilizanți, induși de droguri. Anticorpii sînt bivalenți, ceea ce permite formarea de agregate cu antigene multivalente, fapt ce explică fenomenul Arthus și reacții de tip boala serului. Specificitatea anticor-

Scanned with OKEN Scanner

pilor la medicamente nu este caracteristică pentru medicamentul în sine, ci față de grupul haptenic derivat din medicament ca și față de configurația structurală a proteinei „cărăuș". Anticorpii au o mare heterogenitate, în ceea ce privește capacitatea lor de a se lega de determinantul antigenic în cauză.

Manifestări cutanate de natură iatrogenă

Cele mai severe reacții adeverse postterapeutice: șocul anafilactic, edemul Quincke, sindromul Stevens-Johnson, sindromul Lyell, dată fiind importanța lor ca manifestări de urgență, sînt descrise în capitole separate. În cele ce urmează vom căuta să prezentăm succint diverse reacții clinice adverse postmedicamentoase cu localizare predilectă la nivel cutanat, grupîndu-le după aspectul lor morfoclinic.

Eriteme exantematice. În cadrul erupțiilor de acest tip sînt incluse exantemele morbiliforme, scarlatiniforme și rozeoliforme, manifestări ce pot fi provocate de o serie de medicamente ca: sulfamide, derivați de pirazolon (piramidon, antipirină, fenacetină, aspirină), penicilină, streptomicină, tetraciclină, griseofulvină, novobiocină, fenotiazine, hidantoină, meprobamat), unele antihistaminice, atropină, digitală, arsenicale, fenilbutazonă, insulină, fenolftaleină. Eriteme rozeoliforme inelare dau în special barbituricele și antidiabeticele perorale. Eriteme supraacute vasomotorii pot apărea după insulină.

Exantemele medicamentoase nu trebuie considerate izolat, deoarece adesea nu reprezintă decît unul din simptomele tulburării patologice, care poate interesa mai multe organe și sisteme (ficat, rinichi, organe hematopoietice). Toate acestea trebuie să fie depistate după manifestarea dermatologică de debut.

Eritrodermii. Întregul tegument este afectat de o erupție eritematoedematoveziculară sau eritematoscuamoasă.

Forma subacută, veziculoasă și edematoasă, uneori foarte gravă, se observă mai ales după sulfamide retard, săruri de aur, arsenic, butazolidină. În unele cazuri, părul și unghiile cad, pot apărea frison, febră și sfîrșit letal.

Forma eritematodescuamativă, cronică, poate evolua cu poliadenopatie și simula un premicozis. Apare mai ales după medicamente antiepileptice, după barbiturice, PAS etc.

Erupții pigmentare. Unele dintre aceste erupții sînt melanice, hipercromice și se observă după antimalarice, pe față, pe mucoasa buzelor, pe obraji. Anticoncepționalele, tioridazina, clorpromazina pot duce la pigmentații de tip cloasma.

Arsenicalele, și în special licoarea Fowler, administrate în cure prelungite pot provoca melanodermii punctate, mai ales pe trunchi.

Sulfamidele, fenotiazinele etc., produc erupții pigmentare difuze pe părțile descoperite, în patogenia cărora intervin și radiațiile solare. Pete hipocrome produce hidrochinona în aplicații locale, această proprietate a sa folosindu-se în tratarea unor melanoze. Clorochin folosită în terapia lupusului eritematos, poate produce albirea părului.

Bismutul produce pigmentații bucale, de culoarea ardeziei.

Scanned with OKEN Scanner

Eritemele pigmentare fixe. Erupţia este iniţial eritematoasă, bine delimitată; mai rar, leziunile pot fi edematoase, buloase, papuloveziculoase, herpetiforme. După încetarea administrării medicamentului, leziunile se vindecă, dar rămîn pete pigmentate. Leziunile sînt de obicei de formă circulară, pruriginoase, apar la 1—2 ore după ingestia medicamentului, pe trunchi, organe genitale, uneori pe buze şi mucoasa bucală. Termenul de „fix" este dat pentru faptul că reexpunerea la medicament produce reapariţia leziunilor în aceleaşi locuri. Eritemele pigmentare fixe sînt produse cu predilecţie de fenolftaleină, antipirină, piramidon, barbiturice, fenilbutazonă, salicilaţi, sulfamide, tetraciclină. Erupţia eritematopigmentară fixă de pe limbă este produsă îndeosebi de fenolftaleină.

Erupţii purpurice. O serie întreagă de medicamente administrate în doze infratoxice pot produce leziuni purpurice de intensitate variată, mergînd pînă la purpura hemoragică la baza căreia stau cel mai adesea alterări ale capilarelor, trombopenie şi atingeri hepatice grave. Sînt incriminate ca agenţi provocatori: barbituricele, fenilbutazona, irgapirina, aspirina, fenacetina, piramidonul, penicilina, sărurile de aur, citostaticele, sulfamidele, dicumarolul, sărurile de iod, griseofulvina, clortiazina, vitamina B_{12}, anticoncepţionalele.

Tulburările de hemostază sînt prezente şi variabile, cel mai adesea caracterizate prin fragilitate capilară, cu semnul garoului pozitiv, asociată uneori cu trombopenie, care poate ajunge la 20 000/mm³, cu timp de sîngerare mult prelungit şi retractibilitatea cheagului.

Urticaria şi edemul Quincke. Urticaria iatrogenă reprezintă 15—20% din totalitatea manifestărilor urticariene întîlnite în practica medicală. Şi în edemul Quincke medicamentele, în special aspirina, pot juca un rol foarte însemnat.

Erupţii veziculoase. Prin mecanismul sensibilizării locale, de contact, poate apărea o eczemă sau dermatita eczematiformă de contact la 7—21 zile de la aplicarea iniţială a medicamentului. Printre substanţele care pot induce frecvent eczema medicamentoasă de contact, sînt: streptomicina, neomicina, anestezicele locale, mercurialele, antihistaminicele din grupul fenerganului, sulfamidele, formolul, preparatele iodate, dezodorizantele, antiparazitarele, analgezicele.

Numeroase medicamente administrate parenteral sînt capabile să provoace erupţii veziculoase diseminate, cu caracter de eczemă în placarde foarte pruriginoase: sulfamidele, penicilina, streptomicina, procaina, fenotiazina, meprobamatul etc.

Manifestări buloase iatrogene. Erupţiile predominent buloase iatrogene sînt destul de rare (săruri de iod, brom, barbiturice, hidantoină, sulfamide, săruri de arsenic). Unele erupţii de acest tip pot simula o boală Dühring, altele iau aspectul unui eritem polimorf. Acestea din urmă îmbracă fie forma eritematopapuloasă, în cocardă, fie aspectul de herpes iris, cu localizare simetrică pe extremităţi, fie un aspect mai exsudativ, bulos. Înafara drogurilor amintite, frecvent se mai pot întîlni ca factori cauzali: antidiabeticele orale, fenotiazna, fenilbutazona etc. În grupul afecţiunilor buloase iatrogene intră şi două sindroame bine individualizate ca entităţi nosologice şi foarte grave: sindromul Stevens-Johnson şi sindromul Lyell.

Scanned with OKEN Scanner

Erupţiile lichen plan-like. După preparate de aur, arsenic, antipaludice albe, tiazide, pot apărea erupţii papuloase, turtite, liliachii, pruriginoase, care simulează îndeaproape un lichen plan (lichen plan iatrogen).

Erupţii nodulare. După penicilină, sulfamide, metiltiouracil, pot apărea, ca reacţii adverse, manifestări de tipul vascularitelor alergice polimorfe Gougerot-Ruiter, papulonodulare, purpurice, necrotice, cu sediul mai ales pe membre, avînd ca substrat anatomic importante alteraţii ale vaselor induse de conflictul Ag-Ac.

Eritem nodos iatrogen. Eritemul nodos indus de medicamente este constituit din nodozităţi hipodermice, simetrice, pe gambe, mai rar pe antebraţe şi apare după medicamente ca: sulfamide tiazolate, ioduri, bromuri, salicilaţi, penicilină, barbiturice, contraceptive. Nodozităţile survin la 4—10 zile de la începutul tratamentului şi se însoţesc de febră 39—40°, de artralgii.

Erupţii acneiforme sînt produse de o serie de droguri (sărurile de brom, de iod) care se elimină prin foliculii pilosebacei (acneea halogenică). Erupţii acneiforme mai apar după corticoizi şi ACTH, după hormonii androgeni (testosteron), după progesteron, după vit. B_{12} sau după aplicaţiile locale de gudroane sau iritaţii cu hexaclorbenzen. Erupţia acneiformă postterapeutică se deosebeşte de acneea vulgară prin apariţia sa bruscă, uniformitatea leziunilor, absenţa seboreei, vîrsta pacienţilor (adulţi).

Manifestări de tip vegetant. Sărurile de brom şi de iod, administrate timp îndelungat sub diverse forme, pot provoca leziuni de aspect vegetant, pseudotumoral, formaţiuni proeminente, cu suprafaţa neregulată, exulcerată, acoperită de cruste.

Manifestările de tip vegetant se pot menţine mai multe luni după întreruperea tratamentului care le-a provocat, regresiunea lor fiind lentă chiar după detectarea şi evitarea drogului în cauză. Grăbirea eliminării acestor halogeni se poate realiza prin administrarea de amonochlorid.

Striuri atrofice, vergeturi, telangiectazii. Striuri atrofice, transversale, paralele, simetrice, cu sediul mai ales pe membre şi abdomen, asemănătoare celor din sarcină, se pot produce după corticoterapie prelungită, prin acţiunea catabolică a medicamentului în chestiune asupra fibrelor conjunctivoelastice.

O formă interesantă de atrofie este lipodistrofia insulinică, ce se întîlneşte pe fese şi coapse, aproape exclusiv la femei diabetice, cînd injecţiile se repetă în acelaşi loc. Leziunile au aspectul unor plăci cu diametrul de 1 cm pînă la un pod de palmă, cu pielea atrofică, deprimată, cu ţesutul celular subcutanat dispărut şi prezintă o zonă hipertrofică la periferie. Ca mecanism patogenic, se crede că ar interveni o enzimă lipolitică, cu alterarea metabolismului. Unii autori au găsit modificări histologice asemănătoare fenomenului Arthus.

Modificările părului, unghiilor, dinţilor. După tranchilizante, anticoncepţionale, anorexice folosite în cure de slăbire la femei, se observă căderea părului. Progesteronul, androgenii şi mai ales citostaticele, provoacă o alopecie difuză. Tetraciclina, triparanolul, clorochinul, pot provoca decolorarea părului. Tetraciclina, antipaludicele, mercurul, pot pigmenta unghiile sau induce chiar onicoliza.

Scanned with OKEN Scanner

Tetraciclina mai poate induce modificări de coloraţie a dinţilor, în brun sau galben, anomalie ce se observă şi la sugari cînd mama a fost tratată cu acest antibiotic după luna a 4-a de sarcină.

Colagenoze sistemice simulate sau provocate de medicamente. Lupusul eritematos sistemic reprezintă unul din exemplele tipice de like-dermatoză. Hidralazina ca şi alte medicamente precum penicilina, hidantoina, streptomicina, griseofulvina, HIN, sulfamidele, antidiabeticele, pot induce manifestări cutaneoviscerale şi modificări biologice (prezenţa de celule LE, autoanticorpi fluorescenţi, hipergammaglobulinemie etc.) ce simulează o boală lupică.

Periarterita nodoasă. Este posibil ca unele medicamente să evidenţieze clinic o periarterită nodoasă existentă dinainte într-un stadiu latent sau să agraveze o formă clinică manifestă, printr-un efect direct asupra vaselor sau printr-un mecanism imunologic ce favorizează apariţia manifestărilor clinice.

Efectul teratogen al medicamentelor. Produsul de concepţie este foarte vulnerabil între 30—45 zile după ultima perioadă menstruală a mamei. Practic, cele mai multe medicamente pot avea în această perioadă un efect teratogen. Agenţii citotoxici prezintă cel mai mare risc. De asemenea, sulfamidele hipoglicemiante, unele hipocolesterolemice (tip paranolul), tetraciclina, fenilbutazona, acidul nicotinic, pot avea efecte de acelaşi gen. Anticoagulanţii cumarinici pot provoca hemoragii la făt şi moartea. Mai tîrziu, în timpul perioadei de alăptare, chinina luată de mamă poate produce trombocitopenie la nou-născut. Hormonii ca progesteronul au efect virilizant; efecte nocive au de asemenea vitamina K, bromura de hexametoniu. Ihtioza, afecţiune congenitală, poate fi uneori datorită unui efect displazic medicamentos. Ocronoza, afecţiune ereditară, poate fi provocată sau simulată de unele medicamente (rezorcină, quinacrină). Această afecţiune se datorează unui viciu în metabolismul dihidroxifenilalaninei, care se opreşte la elaborarea de acid hemogentizinic, colorînd pielea şi mucoasele.

Diagnosticul etiologic al reacţiilor medicamentoase.

Marea majoritate a reacţiilor adverse la medicamente sînt de natură alergică. Diagnosticul lor etiologic se bazează în primul rînd pe interogatoriu, care trebuie să fie riguros, amănunţit şi efectuat cu ingeniozitate. Trebuie să se ţină seama că o reacţie alergică la un medicament este imposibilă dacă bolnavul nu a primit medicamentul timp de 7—10 zile mai înainte sau dacă el nu a fost sensibilizat în urma unei expuneri anterioare, la acelaşi medicament sau o substanţă chimică înrudită.

Pentru a completa datele dobîndite prin interogatoriu şi pentru a le confirma, ne stau la dispoziţie un mănunchi de metode şi tehnici investigative.

În ce priveşte *testul de provocare, de supresiune* şi *reintroducere*, acesta nu este aplicabil, de obicei, decît pentru substanţe anodine. Această probă poate fi utilă, uneori, dar poate deveni şi foarte periculoasă alteori. Se cunosc astfel reacţii fatale şi testarea la penicilină etc.

Testarea la pacienţi cu anumite reacţii, cum ar fi erupţia fixă, manifestări care nu sînt potenţial fatale, poate fi justificată. Folosirea acestei probe

Scanned with OKEN Scanner

însă la pacienţii cu reacţii de tip anafilactic sau discrazii sanguine, este rareori recomandabilă.

Testele cutanate îşi păstrează importanţa în raport cu datele furnizate de anamneză, ele completînd noţiunile dobîndite prin interogatoriu. Aceste teste sînt însă foarte adesea decepţionante, mai ales în ce priveşte alergia medicamentoasă. Cutireacţia şi IDR nu se aplică decît în alergia umorală, pentru evidenţierea anticorpilor reaginici fixaţi la piele. Aceste teste sînt cel mai adesea negative, căci cele mai multe dintre medicamente sînt haptene. Ele pot fi fals pozitive cînd este vorba de medicamente histaminoliberatoare. În anumite cazuri, ele pot fi inconstante (20—40% pozitive) şi adesea periculoase după penicilină, streptomicină, chiar la cutireacţie. Epidermoreacţia este mai puţin infidelă, dar nu se adresează decît dermatitei de contact.

Anticorpii reaginici din ser pot fi puşi în evidenţă prin proba de transfer pasiv Prausnitz-Küstner, serul de testat fiind injectat intradermic la receptori indemni. După o perioadă de latenţă de 48—72 de ore la injecţie se introduce antigenul respectiv. Reacţiile pozitive sînt caracterizate printr-o papulă urticariană. Se practică foarte rar, dat fiind pericolul transmiterii unei hepatite de inoculare.

Hemaglutinarea. Anticorpii IgG şi IgM sînt evidenţiaţi în ser prin proba hemaglutinării pasive. Reacţiile de hemaglutinare pasivă nu pot decela decît anticorpii aglutinanţi, care nu sînt prezenţi decît în unele tipuri de accidente. Rezultatele sînt inconstante şi nespecifice. Ele pot să fie negative în caz de alergie adevărată, după cum pot fi pozitive atunci cînd alergia este clinic inaparentă, precum se întîmplă în cazul penicilinei, care dă titruri de hemaglutinare pozitivă la toţi subiecţii care au primit acest antibiotic, fără a avea o stare de sensibilizare reală faţă de penicilină.

Testul de degranulare al bazofilelor sau testul Schelley încearcă a demonstra prezenţa anticorpilor specifici în serul bolnavilor. În acest scop se pune în prezenţa unei picături de ser, antigenul suspectat. Formarea complexului Ag-Ac se traduce prin degranularea bazofilelor de iepure adăugate la soluţie. Acest test s-a arătat decepţionant în practică, deoarece bazofilele de iepure sînt foarte fragile şi se degranulează sub influenţa a multipli factori nespecifici.

Testul rozetelor îşi propune să pună în evidenţă *in vitro*, existenţa de anticorpi specifici, prezenţi la suprafaţa limfocitelor bolnavului. Pentru aceasta se fixează antigenul pe hematii de berbec. Acestea întovărăşesc antigenul care vine să adere pe suprafaţa limfocitului şi să formeze, în acest fel, o rozetă în jurul celulei. Cîmpul de aplicare şi valoarea rezultatelor obţinute prin acest test, aflat încă în experimentare, merită o deosebită atenţie.

Testul de transformare blastică a limfocitelor. Limfocitele au proprietatea particulară de a se transforma în celule blastice în prezenţa oricărui antigen care reprezintă pentru ele obiectul unei informaţii imunologice. Pornindu-se de aici, s-a conceput o tehnică de diagnostic alergologic, ce se bizuie pe reproducerea *in vitro* a acestui fenomen. TTL este foarte util, cu specificitatea de peste 90% în alergia medicamentoasă. El se efectuează *in vitro* şi ca atare este lipsit de orice risc, dar necesită mai mult timp, este laborios şi presupune laboratoare cu bună dotare şi tehnicitate.

Scanned with OKEN Scanner

Înainte de instituirea oricărei terapii, se va suprima imediat şi definitiv medicamentul sau medicamentele ce constituie cauza accidentului în chestiune, precum şi pe cele înrudite cu acestea.

Prin folosirea unor mijloace adecvate situaţiei şi cît mai eficiente, se va căuta să se contribuie la eliminarea rapidă şi neutralizarea drogului în cauză. În caz de intoxicaţie medicamentoasă pe cale bucală, se vor face, cînd este cazul, spălături gastrice sau se vor da laxative şi purgative care să contribuie la eliminarea sa mai rapidă.

În funcţie de fiecare drog ce provoacă reacţie adversă, se pot folosi diferite substanţe cu rol de antidot chimic sau simptomatic. Astfel, în accidentele la metotrexat se foloseşte acidul folic etc.

Se poate ajuta şi eliminarea drogului pe cale renală prin administrarea unei cantităţi mari de lichide în perfuzii i.v. sau subcutanate (soluţii glucozate 5%, soluţii clorurate izotonice). În acelaşi scop se pot folosi şi diureticele.

În toxidermiile medicamentoase severe prin sensibilizare la mercur, se va utiliza un chelator antitoxic de tipul edetaminei. În manifestările alergice faţă de arsenic şi aur se va asocia, la nevoie, dimercaptopropanolul (BAL). În manifestările alergice faţă de sărurile metalelor grele de tipul eritrodermiilor edematoveziculoase, cunoscînd rolul important ce-l joacă infecţia streptococică (biotropism), este indicată antibioterapia în funcţie de tipul germenilor şi de antibiogramă.

În terapia simptomatică şi patogenică de urgenţă a reacţiilor alergice imediate la medicamente, se foloseşte adrenalina (vezi şocul anafilactic, edemul Quincke), antihistaminicele.

În erupţii acute, cu tendinţă extensivă, generalizată, se administrează hemisuccinat de hidrocortizon 100—200—400 mg/24 de ore în perfuzii lente. După 24—48 de ore, odată cu ieşirea din stadiul acut, grav, dozele se diminuă, se poate trece la perfuzii cu ACTH sau la administrarea de corticoizi *per os*.

La cei cu iritabilitate neuropsihică şi neurovegetativă se administrează tranchilizante şi sedative.

Hiposensibilizarea la medicamente este un procedeu foarte periculos şi se recomandă a fi efectuată cu toată precauţia şi numai dacă medicamentul este esenţial pentru viaţa bolnavului. Procedeul constă în administrarea la intervale scurte de doze mărite treptat. Este foarte dificil de evaluat rezultatele hiposensibilizării.

Hiposensibilizarea la penicilină, dat fiind gravitatea accidentelor ce le poate provoca, este contraindicată de cei mai mulţi autori.

În ce priveşte efectul terapiei cu penicilinaze (Neutropen) se apreciază că este ineficientă în reacţiile alergice imediate la penicilină.

Terapia locală a diverselor accidente postmedicamentoase se individualizează în funcţie de tipul erupţiei.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

BAER RUDOLF şi colab. — *J. Amer. med. Ass.* 1967, *212*, 8.

BĂDĂNOIU AL., HARAP E. — *Derm.-Vener. (Buc.)*, 1968, 3, 235.

BOLOGA E. — *Derm.-Vener. (Buc.)*, 1969, *1*, 39.

COLŢOIU AL. — *Viaţa med.*, 1975, 2.

COLŢOIU AL. şi colab. — *Derm.-Vener. (Buc.)*, 1967, 5.

HAZARD J., N. T. KY., PINARO CL. — *Gaz. méd. F.*, 1968, *74*, 21—22.

LEVINE B. B. — Immunochemical mechanisme of drug allergy. In Textbook of Immunopatology sub. red./Mischer P.A., Muller Eberthardt H.J.). vol. I., Grune and Stratton, New York — Londra, 1968.

LONGHIN Sc. — *Derm.-Vener. (Buc.)*, 1960, 4, 289.

TEODORESCU ŞT., CONU A., IVAN M. — *Derm.-Vener. (Buc.)*, 1963, 4, 2 977.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul Stevens-Johnson

Descriere clinică

Tabloul clinic al acestui sindrom este caracteristic şi grav. El este constituit din alterarea profundă a stării generale, apariţia unei erupţii generalizate eritematoflictenulare pe mucoase şi tegumente. Sindromul se instalează brusc, uneori precedat 4—5 zile de o serie de semne prodromale de tip gripal. Starea generală este de obicei profund modificată, gravă, o stare septicemică, cu febră de 39,5—40°, frisoane, prostraţie, delir, convulsii.

În ceea ce priveşte erupţia, ea este formată din bule extensive, cărora le urmează eroziuni care se acoperă de depozite albicioase sau cruste hemoragice. Ea se localizează în primul rînd la nivelul mucoaselor. Interesează 100% mucoasa bucală (jugală, linguală, gingivală, labială). Mucoasa esofagiană este mai rar interesată.

O atenţie deosebită merită leziunile oculare, care se întîlnesc în 91% din cazuri şi îmbracă, de obicei, caracterul unei conjunctivite bilaterale, catarale, fibrinoase, membranoase sau purulente, însoţite sau nu de keratită şi nu rareori de ulceraţii ale corneei. Modificările oculare, sub un tratament bine condus, au, în general, o evoluţie bună. Se citează însă şi sechele, cu leucom cornean şi cecitate.

Mucoasele orificiului anal şi uretral pot fi de asemenea sediul unor leziuni, cu jenă la defecaţie şi disurie. Leziunile genitale sînt frecvente, întîlnindu-se astfel vulvovaginite la fetiţe sau balanite la băieţi.

Se citează fenomene de retenţie de urină atunci cînd este interesată mucoasa vezicii urinare, hematurie datorită leziunilor renale, care pot ajunge chiar la fenomene de necroză a tubilor, ce poate duce la insuficienţă renală. Erupţia se asociază în 56,5% (Bariety) cu pneumonopatii acute de tip interstiţial, fără modificări cardiovasculare. Simptomele digestive sînt mai rare.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 23 — *Sindrom Stevens-Johnson.*

Fig. 24 — *Sindrom Stevens-Johnson.*

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 25 — *Sindrom Stevens-Johnson.*

La copii şi sugari, diareea poate duce la un grav dezechilibru hidroelectrolitic. S.N.C. este interesat în 10% din cazuri (Chaptal), sub forma fie a unui meningism cu hiperalbuminorahie, fie a unor fenomene mai grave: hemoragii cerebrale în focar, cu hemiplegie, paraplegie, sindrom meningoencefalitic, poliradiculonevrită.

Etiopatogenie

Sindromul Stevens-Johnson este mai frecvent în zonele temperate, fiind mai des întîlnit la sexul masculin şi afectînd în special copilul mare, adolescenţii şi adulţii tineri. Cea mai mare parte dintre autorii care s-au ocupat de etiologia acestui sindrom sînt de acord în a-i recunoaşte o etiologie infecţioasă şi în primul rînd virotică. În sprijinul teoriei infecţioase, vin unele argumente privind caracterul sezonier al eritemului polimorf, izbucnirea în mici epidemii, prezenţa de leziuni pe mucoase etc.

Mulţi autori au incriminat şi au izolat virusul Coxsackie B 5, $Echo_9$, frecvent virusul APC. Alţii au izolat un adenovirus (Thobaud, 1962; E. Gresso şi F. Petrone, 1964). D. Foerster şi alţii au insistat asupra rolului virusului herpetic; alţii au observat apariţia acestui tip de manifestări după vaccinarea antivariolică sau după vaccinul. antipoliomielitic. Tolentino izolează în cîteva cazuri de sindrom Stevens-Johnson un virus aparţinînd grupului de pararicketsii, alţii un virus din grupul psittacozei.

A. Crosti şi colab., cu serurile prelevate de la 28 de cazuri de eritem polimorf cutaneomucos de alură infecţioasă, obţin prin însămînţări pe culturi de ţesuturi un efect citopatogen. Ei au cultivat una din tulpini pînă la 36 de treceri, iar alte 10 tulpini pînă la 16 treceri. Rezultatele obţinute le permit să conchidă că este posibil a se izola din sîngele şi lichidul de bulă de eritem polimorf grav diferite tipuri de virus citopatogen, care, după părerea lor nu aparţin grupului de virus herpetic.

Încă din 1946 s-a discutat legătura dintre pneumonia atipică primară cu aglutinine la rece şi sindromul Stevens-Johnson, ambele avînd la bază acelaşi agent etiologic. M. Gutburn şi Chanock au comunicat, în 1961, 5 cazuri de sindrom Stevens-Johnson dintre care 4 erau asociate cu pneumonia atipică prin infecţie cu *Mycoplasma pneumoniae* şi titru serologic semnificativ de aglutinine la rece.

Scanned with OKEN Scanner

În ceea ce privește etiologia bacteriană a eritemului polimorf, încă din 1925 Levaditi, Nicolau și Poincloux au comunicat o epidemie de cîteva zeci de cazuri provocate de streptococul moniliform. Cu cîțiva ani în urmă S. Panaitescu publică un caz de eritem polimorf cutaneomucos cu etiologie posibil streptococică, pe baza unor argumente clinice (hiperemie faringiană, dermită streptococică) și de laborator (titrul ASLO ridicat).

Alături de concepția dominantă, după care sindromul Stevens-Johnson ar fi o manifestare infecțioasă virotică, există și teoria mecanismului toxialergic, hiperergic, față de unele medicamente, o reacție inversă, gravă, a acestora. Încă din 1965 se strînseseră în întreaga lume rapoarte a 116 cazuri de sindrom Stevens-Johnson asociate cu terapia la sulfamide cu acțiune prelungită (sulfadimetoxizina etc.), cu reacții sistemice grave și cu o mortalitate de 25%, fapt care merită să fie cunoscut. S-au mai semnalat manifestări de tip Stevens-Johnson după diferite vaccinuri, antitoxine, terapia cu raze X, infecții parazitare etc. În multe cazuri însă nu poate fi pus în evidență nici un fel de agent cauzal.

Evoluție și prognostic

Afecțiunea evoluează pe o perioadă de 3—6 săptămîni. La 8—10 zile după instituirea unui tratament intensiv, antiinflamator și antiinfecțios, starea generală se ameliorează mult; în trei săptămîni erupția se poate resorbi complet. Trebuie avute în vedere eventualele recăderi.

În absența unui tratament adecvat, intensiv, sindromul are un caracter de mare gravitate. Bol releva 34 de cazuri mortale la un total de 300 de asemenea cazuri publicate în literatură de diverși autori. Rook remarcă o mortalitate de 5—15% atunci cînd astfel de manifestări nu sînt bine tratate. Gravitatea sindromului Stevens-Johnson este legată îndeaproape de complicații pulmonare, renale, de dezechilibrul hidroelectrolitic și, mai rar, de leziuni nervoase, oculare.

Histopatologie

Leziunile caracteristice sînt bulele subepidermice multiloculare cu dilacerare și ramificații intraepidermice. La baza lor stă un proces de necroză a stratului malpighian, necroză mai mult sau mai puțin intensă, fără acantoliză, fapt care diferențiază aceste leziuni de cele din pemfigus. Cavitatea flictenulară conține limfocite, histiocite și puține eozinofile.

Subiacent epidermului, se observă un edem al corpului papilar, infiltrat perivascular al dermului cu numeroase polinucleare, dintre care unele prezintă fragmentări nucleare sau carioliză, eozinofilele fiind rare. Cînd reacția este violentă, se ajunge la o veritabilă dezlipire a corpului mucos, cu balonizare celulară, pe care unii autori le-au găsit asociate, cu o pancreatită necrotică sau pneumonopatie acută interstițială, argumente care ar pleda pentru o etiologie virotică în asemenea cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul diferenţial

Sindromul Stevens-Johnson are un tablou îndeajuns de caracteristic pentru a nu pune dificultăţi speciale în precizarea diagnosticului morfoclinic faţă de unele afecţiuni, precum: marea aftoză Behçet, aftoza Touraine, sindromul oculouretrosinovial Reiter etc.

În ceea ce priveşte relaţiile lui cu sindromul Lyell, unii autori au remarcat pe drept strînsele raporturi, potrivit cărora sindromul Stevens-Johnson nu ar fi decît un sindrom precombustiform, pre-Lyell.

Alţi autori socotesc, însă, că trebuie făcută o delimitare netă între ambele manifestări, apreciind ca discutabilă similitudinea dintre ele. Argumentele lor ar fi următoarele: sindromul Stevens-Johnson prezintă, din punct de vedere morfoclinic, leziuni eritematobuloase, care nu ar duce niciodată la veritabile decolări epidermice, ca sindromul Lyell. Pe de altă parte, la acesta din urmă, aspectul histopatologic se caracterizează printr-o epidermoliză necrotizantă violentă şi, spre deosebire de sindromul Stevens-Johnson, prin absenţa unor leziuni dermice mai importante.

În etiologia sindromului Stevens-Johnson ar interveni un factor predominant infecţios, virotic, în timp ce dermatita combustiformă este datorită unei reacţii hiperergice de gravitate maximă la medicamente. Fără îndoială că deosebiri există între aceste manifestări care sînt, de altfel, descrise în literatură ca entităţi separate, dar criteriile ce le separă nu par a fi atît de absolute. Înrudirile dintre aceste sindroame sînt foarte mari, deosebirea cea mai de seamă fiind legată de intensitatea şi gravitatea caracterelor lor clinic şi evolutiv.

Din cercetarea a şase cazuri de sindrom Stevens-Johnson studiate de noi, dorim să subliniem cîteva date. Mai întîi, afectarea în special a copiilor; cinci dintre bolnavii noştri au fost copii, iar al şaselea un adolescent.

În ceea ce priveşte aspectul etiopatogenic, relevăm că în două cazuri s-a izolat un streptococ patogen din exsudatul faringian, iar într-un alt caz, bolnavul prezenta semne care ne orientau spre intervenţia unei infecţii streptococice (titru ASLO 1 250 U, faringoamigdalită acută etc.). În două cazuri, sindromul cutanat s-a asociat cu o pneumonopatie acută atipică interstiţială bilaterală, aşa cum se întîlneşte în infecţiile virotice sau cu *Mycoplasma pneumoniae*. Mai amintim că un bolnav prezenta în antecedente eriteme polimorfe repetate, de intensitate desigur mai mică, iar un alt tînăr pacient urticarie la ouă, desigur condiţii de teren favorabile reacţiei hiperergice pe care o reprezintă, în fond, acest sindrom dramatic.

Merită să fie reamintită gravitatea deosebită a acestor manifestări atît prin starea generală profund alterată a bolnavilor, cît şi prin întinderea erupţiei cutaneomucoase.

Tratamentul

În faţa unor asemenea cazuri se impune cu necesitate instituirea unui tratament imediat şi intensiv antiinflamator şi antiinfecţios cu Hemisuccinat de hidrocortizon şi antibiotice cu spectru larg (Reverin, Solvocilin etc.) în per-

Scanned with OKEN Scanner

fuzii bine dozate, pentru reechilibrarea hidroelectrolitică a pacienţilor. Acest tratament, atunci cînd este prompt şi bine condus, dă foarte bune rezultate.

În toate cazurile noastre, bolnavii au ieşit vindecaţi şi, urmăriţi în timp, nu au avut recăderi. În ceea ce priveşte tratamentul, nu se poate afirma că acesta este specific. Terapia modernă, se bizuie pe patogenia acestui sindrom şi trebuie să se adreseze dublului mecanism fiziopatologic, inflamator şi infecţios. În tratamentul de atac se recomandă ca hemisuccinatul de hidrocortizon să fie administrat în perfuzii lente, repetate, în ser glucozat 5%. Dozele vor fi de 50—100—200 mg şi chiar mai mult, după greutatea bolnavului şi intensitatea fenomenelor morbide. E preferabil să se asocieze antibiotice cu spectru larg (Solvocilin, Reverin etc.) şi vitamine (Vitamina C în doze mari). În această direcţie, bolnavul trebuie investigat îndeaproape şi vor fi înlăturate complet din terapie medicamentele pentru care prezintă intoleranţă.

Cantitatea de lichide perfuzate se calculează în funcţie de nevoile reechilibrării hidroelectrolitice.

Dată fiind starea de şoc şi de agitaţie, în asemenea cazuri e bine să se administreze deconectante (Largactil etc.). În cazuri foarte grave, cu complicaţii pulmonare, sînt necesare aspiraţii bronşice repetate, la 1/2 oră, timp de 4 zile şi oxigenarea susţinută.

Acest tratament asociat va fi prelungit şi adaptat în funcţie de rezultatele obţinute. Ulterior, pentru remontarea stării generale se preconizează anabolizante (Steranabol, Naposim) şi vitamine din grupa B, Vitamina C etc. Tratamentul local va fi orientat în aceleaşi direcţii: antiinflamatorie şi antiinfecţioasă.

Bibliografie

CAROL O. M. şi colab. — *J. Amer. med. Ass.*, 1966, *195*, 8, 691.
CHAPTAL J. şi colab. — *Minerva med.*, 1961, 52, 100.
CIVATTE J. — Histopathologie cutanée, Flammarion, Paris.
CONU A., COLŢOIU AL. — Curs de dermatologie infantilă, Litografia I.M.F., Bucureşti.
CONU A., POPESCU GH. — *Derm.-Vener. (Buc.)*, 1967, 2, 146.
CONU A., DIACONU J. — *Derm.-Vener. (Buc.)*, 1971, 2, 171.
CONSTANTINESCU C. — *Pediatria (Buc.)*, 1965, 14, 5.
CROSTI A., GIANOTTI F., HAHN E., BUBOBO D. — *G. ital. Derm.*, 1964, 105, 231.
DEGOS R., GARNIER G. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1962, 69, 430.
DOBRESCU A. şi colab. — *Derm.-Vener. (Buc.)*, 1964, *9*, 5, 455.
DUMITRIU R., ROXIN T. — Tratamentul bolilor de piele, Ed. medicală, Bucureşti, 1970.
GRASSO E., PIERONE F. — *Minerva med.*, 1964, *55*, 53, 2 143.
HURMUZACHE E. şi colab. — *Viaţa med.*, 1961, 13, 693.
LONGHIN SC., DIMITRESCU A. — Medicaţia afecţiunilor dermatologice, Ed. medicală, Bucureşti, 1970.
LUNDLAM G. B. — *Lancet*, 1964, 7 340, 958.
MUREŞAN D., WOLSFHAUT A. — *Viaţa med.*, 1969, *16*, 11, 731.
PANAITESCU S. — *Viaţa med.*, 1969, 16, 22.
STICLARU V. — *Stomatologia (Buc.)*, 1968, iulie-august, 365.
TONI E. — *Minerva med.*, 1962, *53*, 86, 3 189.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul Lyell

Sindromul Lyell sau necroliza epidermică toxică este o afecţiune cutanată foarte gravă, şocantă, considerată din punct de vedere etiopatogenic ca o reacţie hiperergică de sensibilizare la medicamente sau toxine microbiene şi caracterizată prin apariţia brutală a unei erupţii eritematoase, întinse, pe care iau naştere rapid şi exploziv bule extensive ce pot cuprinde întreg tegumentul ca şi mucoasele, urmate de largi decolări epidermice ce dau impresia unor mari arsuri superficiale, de unde şi denumirea de „dermatită combustiformă".

Aspecte clinice

Trăsătura clinică principală a sindromului Lyell o constituie debutul brutal şi decolarea epidermică extensivă, extrem de alarmantă, care aminteşte pe marii arşi. Cu toate că acest debut brutal este un caracter constant al bolii, în mai multe observaţii este semnalată şi prezenţa cu 48—24 de ore înaintea apariţiei leziunilor cutanate, a unor manifestări prodromale, de intensitate variabilă, care constau într-o stare de rău general, febră, cefalee, vomismente, dureri lombare şi dureri cutanate difuze, angină cu disfagie etc. Precedate sau nu de manifestări prodromale, leziunile cutanate apar brusc sub forma unei erupţii eritematoase ce poate fi dintr-un început generalizată. În formele în care generalizarea este progresivă, erupţia se localizează cel mai adesea la început pe faţă şi în jurul orificiilor, pe partea superioară a trunchiului şi pe membrele superioare, pentru a se întinde apoi pe restul tegumentului.

Această erupţie este formată din placarde eritematoase, roşii intens, cu contur policiclic sau din pete morbiliforme roşii-brune, uneori purpurii, care confluează rapid. Prin extindere nu lasă decît mici intervale de piele sănătoasă.

Constant şi simultan sînt afectate mucoasele (buzele, cavitatea bucală, faringele, mucoasa genitală, pielea palpebrală, unde în final se ajunge la sinechii — Griveaud, Guérin etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Starea generală se alterează repede, temperatura se ridică la 38 — 39° şi se asociază cu frisoane.

După cîteva ore, o zi sau două, starea generală devine alarmantă, iar pe fondul eritematos apar bule mari de 10—20 cm diametru, care se rup uşor, avînd un plafon subţire, plisat şi al căror conţinut citrin este puţin abundent.

Epidermul se decolează uşor, formînd mari lambouri epidermice, lăsînd dezgolite vaste suprafeţe erodate, roşietice, zemuinde. Semnul Nikolski este prezent la periferia bulelor şi adesea şi în restul zonelor eritematoase.

Toate aceste manifestări clinice sînt consecutive clivajului şi necrolizei epidermice. Întinderea leziunilor poate cuprinde 50% din suprafaţa cutanată şi chiar 95% (Beer), îmbrăcînd aspectul evocator al unei mari arsuri.

Fig. 26— *Sindrom Lyell.*

Leziunile mucoaselor se agravează şi ele, putînd ajunge la o conjunctivită purulentă cu sau fără keratită, eroziuni şi ulceraţii ale mucoasei bucale cu dureri vii care împiedică deglutiţia etc.

Starea generală se poate înrăutăţi şi mai mult prin creşterea temperaturii la 40°, prostraţie, adinamie, la care se adaugă rapid deshidratare cu oligurie, mai ales cînd pacientul nu poate absorbi lichidele din cauza leziunilor bucale.

Trebuie spus că nu în toate cazurile starea generală gravă este o regulă.

Evoluţie

Formele supraacute pot ajunge la exitus în 2—3 zile după apariţia erupţiei eritematobuloasă (Degos, Martin Beure). Decolările întinse, epidermice şi mucoase, dezechilibrul hidroelectrolitic foarte pronunţat, duc la o agravare rapidă a stării generale cu evoluţie spre comă, în care tratamentul rămîne fără efect. Cîteodată, o suprainfecţie precipită evoluţia.

În ce priveşte cauzele morţii, Sudre a fost frapat de insuficienţa renală acută, frecvent observată la bolnavii care au decedat.

În formele acute grave, evoluţia rămîne nesigură mult timp. Suprainfecţiile cutanate, o glomerulonefrită, o bronhopneumonie, pot agrava evoluţia, punctul critic fiind în jurul celei de a 15-a—a 20-a zi de la apariţia erupţiei.

Într-adevăr, în acest stadiu suprainfecţia reprezintă un mare pericol, ce poate conduce la moarte. Poarta de intrare este considerabil mărită prin suprafaţa denudată şi cu tot tratamentul antibiotic şi antiseptic infecţia este foarte

Scanned with OKEN Scanner

frecventă şi adesea gravă. Moartea poate surveni printr-o agravare progresivă, cu prostraţie şi apoi comă. Leziunile viscerale asociate îşi au importanţa lor. Azotemia este frecvent ridicată, relevînd un hipercatabolism protidic, o insuficienţă renală (glomerulonefrită). Se poate întîlni, de asemenea, o acidoză decompensată şi hipercalcemie. Atingerea hepatică a fost şi ea semnalată (Bazex, Boccara). Clinic, se evidenţiază o hepatomegalie asociată cu splenomegalie. Puncţia biopsică a relevat o steatoză perilobulară cu necroză centrolobulară.

Uneori se pot întîlni manifestări pulmonare congestive, bronhopneumonie (Puissant). Alţi autori au semnalat o necroză hemoragică a glandelor suprarenale (Beyer).

La copii, şi mai ales la nou-născuţi, boala evoluează cel mai adesea favorabil.

În formele uşoare, care constituie marea majoritate a cazurilor, decolarea epidermului se poate opri la a 4-a—a 5-a zi sau către a 10-a zi. Tulburările generale alarmante cedează repede la copii şi ceva mai lent la adult.

În asemenea cazuri, leziunile cutaneomucoase se epitelizează în 15—20 de zile, bolnavul rămîne însă o perioadă de timp susceptibil la suprainfecţii.

Coeficientul de letalitate diferă în statisticile diverşilor autori: Lyell relevă 30 de cazuri de exitus din 128; Campos 67 din 168; Garnier 19 din 30; în timp ce Camuels dă numai 2 decese la 42 bolnavi. În clinica I Dermatologică nu am avut nici un caz mortal în ultimii 8 ani.

Vindecarea, aşa cum remarcă unii autori, se poate însoţi de pigmentaţii, de atrofii sau căderea unghiilor (Achard, Griveaud), de sechele oculare. Recidivele sînt foarte rare, neobişnuite.

Lyell semnalează un caz cu 6 recidive, un alt caz cu o erupţie asemănătoare cu 9 ani în urmă; Gill a descris cazul unei bolnave cu două puseuri ce s-au succedat la 5 luni interval, iar Rook relevă un caz cu trei recidive.

Brown, Lyell şi Peirone au notat că recidivele sindromului după readministrare sau testarea medicamentelor suspectate, are loc în aceleaşi arii ca în episodul precedent.

Etiopatogenie

Sindromul Lyell a fost observat mai frecvent la femei decît la bărbaţi. Garnier, pe 30 de observaţii, releva un raport de 2/1, iar A. Lyell, în statistica sa pe cazuistica engleză de 128 de cazuri, a întîlnit o proporţie de 3/2, în timp ce Campos dă un raport de 96 femei faţă de 76 bărbaţi.

În ce priveşte vîrsta, s-a observat apariţia acestui sindrom de la nou-născuţi pînă la bătrîni peste 80 de ani. În acest sens, Sweetman W.P. şi colab., în 1964, descriu cazul unui sindrom Lyell *intra-partum* la un copil care s-a născut cu o dermatită combustiformă dintr-o mamă căreia în timpul sarcinii i se administrase mai multe droguri.

Dintre infecţiile întîlnite în antecedentele patologice, amintim anginele repetate, sinuzitele şi afecţiunile cronice respiratorii, parotidita epidemică, varicela, zona, scarlatina etc., iar ca boli generale s-au întîlnit unele cazuri de diabet, arterioscleroză.

Scanned with OKEN Scanner

În cîteva cazuri, printre care o observaţie a lui Jaeger şi Delacretaz, sindromul Lyell a apărut la un bolnav cu boală Hodgkin tratat cu raze X, după cum Caldwell remarcă faptul că doi din bolnavii săi cu dermatită combustiformă prezentau unul boala Hodgkin, iar altul un limfosarcom.

În unele cazuri, s-au mai întîlnit în antecedentele bolnavilor manifestări din sfera genitală. Astfel, la o bolnavă a lui Thorel, sindromul combustiform a apărut după o miomectomie uterină; la două bolnave imediat după avort; în alte cazuri era legat de starea de graviditate.

În lumina datelor actuale, necroliza acută epidermică este considerată ca o manifestare polietiologică. Se acceptă ca principal factor cauzal mecanismul toxialergic medicamentos. Cercetările din ultimii ani, în special ale autorilor anglo-saxoni, relevă o pondere deosebită etiologiei bacteriene, a stafilococului auriu, la copii mai mici foarte rar ridicîndu-se problema unei posibile etiologii infecţioase, virale.

Iniţial, acest sindrom a fost socotit ca fiind datorit unor medicamente administrate pe cale orală sau parenterală la persoane predispuse. Astfel, încă de la primele sale 4 cazuri, A. Lyell sugera faptul că sindromul de necroliză epidermică toxică ar putea fi în legătură cu o „toxină circulantă", semnalînd faptul că doi din bolnavii săi luaseră cu puţine zile înaintea apariţiei erupţiei, unul aspirină şi pudră Dover, iar altul butazolidină.

Autori ca Debré, Larmy şi Lamotte au pus problema că ar putea fi vorba de o stare de idiosincrazie, de intoleranţă înnăscută la unele medicamente, avînd la bază un deficit enzimatic genetic de metabolizare a medicamentelor în cauză, afirmaţie dificil de demonstrat.

Numeroşi autori acceptă astăzi însă în locul unei veritabile acţiuni toxice, ca foarte plauzibil mecanismul unei hipersensibilizări neobişnuite, al unei reacţii imunologice. Desigur, în faţa diversităţii medicamentelor incriminate, este dificil de adus probe de nezdruncinat în toate cazurile pentru un asemenea mecanism. Ca argumente demne de luat în consideraţie în sprijinul unei patogenii imunobiologice, citãm:

— debutul erupţiei după folosirea de doze moderate de medicamente cunoscute ca sensibilizante;

— existenţa unor leziuni eruptive urticariene etc., ca în cazul lui Fulga, apărut iniţial sub formă de „boala serului", după ser antitetanic;

— reacţie de precipitare pozitivă efectuată cu lichid din bule la medicamentele incriminate, ca şi pozitivitatea reacţiei blastice a limfocitelor şi a testului Shelley la aceste farmacalergene;

— acţiunea favorabilă a corticoterapiei.

Într-un studiu din 1967 efectuat pe un număr de 128 de observaţii de necroliză toxică epidermică publicate în Marea Britanie, A. Lyell arată că etiologia medicamentoasă a fost întîlnită într-un sfert de cazuri, mai exact la 36 de pacienţi, dintre care 13 erau copii sub 10 ani, iar dintre medicamentele în cauză în frunte veneau sulfamidele (15 cazuri), urmate de fenilbutazonă (8 cazuri). Intervalul de timp dintre administrarea drogului şi debutul erupţiei variază în medie între 4—6 zile (2 minimum şi 14 maximum), în cazul sulfamidelor şi 7—15 zile pentru fenilbutazonă.

La o nouă administrare, incidentele apar aproape imediat după administrarea drogului, cu localizare predilectă a erupţiei pe aceleaşi zone.

Scanned with OKEN Scanner

Există, deci, prezumţia că primul tratament a provocat o sensibilizare, care se manifestă cu simptome clinice imediate, la o nouă administrare a unor doze mici de medicament.

Aşa cum arată E. Toni, sulfamidele, mai ales cele cu acţiune întîrziată, sînt capabile să dezlănţuie sindroame reactive foarte grave, asemănătoare după părerea unor autori cu fenomenul Sanarelli-Shwartzman şi care îmbracă cadrul clinic al sindromului Lyell şi Stevens-Johnson. În 16 din 36 cazuri, Lyell a semnalat asemănarea erupţiei cu cea din sindromul Stevens-Johnson. Leziunile asemănătoare eritemului polimorf şi prezenţa stomatitei şi conjunctivitei bilaterale, sînt, după unii autori, semne caracteristice unei etiologii medicamentoase.

Într-un alt lot de cazuri (34), A. Lyell arată că n-a fost găsită nici o cauză, fiind negată luarea de medicamente, autorul insistînd asupra faptului că în asemenea manifestări erupţia nu se aseamănă niciodată cu cea a sindromului Stevens-Johnson. O etiologie stafilococică ar fi putut fi posibilă în 30 cazuri, întotdeauna la copii sub 10 ani.

O viroză a fost incriminată ca agent etiologic direct în 6 cazuri din cele 128 trecute în revistă de A. Lyell: rujeolă, varicelă, zona zoster, herpes simplex etc.

După un alt studiu statistic al lui Campos E.C. şi Schafranski A, din 1967, pe o statistică de 240 de cazuri, întîlnite de aceşti autori în publicaţiile din întreaga lume, medicamentele au putut fi incriminate ca factori cauzali ai necrolizei acute epidermice în 130 de cazuri. Şi în această statistică sulfamidele se situează în rîndul întîi (30 cazuri), după care vin barbituricele şi anticonvulsivantele (19 cazuri), penicilina (16 cazuri), butazolidina (15 cazuri), derivaţii pirazolonului (14), aspirina şi fenolftaleina (cîte 4 cazuri), tetraciclinele (3), vaccinul antipoliomielitic (2), apoi streptomicina, cloramfenicolul, sulfonele, sărurile de aur etc. (cîte un caz).

Dintre sulfamide, cele cu eliminare lentă, de ex. sulfametoxipiridazina, care prezintă avantajul administrării unor doze joase, distanţate în timp sînt cel mai des incriminate.

În acest sens sînt demne de reţinut constatările lui Bergoens, Löffler, Amar şi Malleville (1968), în Maroc, în cursul unei mari acţiuni de profilaxie în masă a meningitei cerebrospinale, acţiune ce a cuprins 110 000 persoane, cărora li s-a administrat ca sulfamidă retard, sulformetoxina. Acest medicament a fost dat în doză mică la 1/3 din subiecţi, iar altele 2/3 au primit doze săptămînale, repetate pe o perioadă care mergea pînă la 3 luni.

Aproape o mie de subiecţi (997), dintre care 5 după o singură doză, au prezentat reacţii cutanate care au apărut de obicei între 7—28 zile. Mai mult de 80% dintre reacţiile cutanate erau uşoare, urticarii, forme mai discrete de eritem polimorf, 10% erau grave (ectodermoză pluriorificială) şi 10% foarte grave, forme de Stevens-Johnson severe şi sindroame Lyell, dintre care 11 cazuri letale survenite după doze repetate. Autorii aduc unele argumente în favoarea unui mecanism alergic, arătînd că în afara intervalului între luarea medicamentului şi apariţia erupţiei existau şi unele teste investigative pozitive ce pledau tot pentru o patogenie alergică.

Scanned with OKEN Scanner

Deoarece asemenea fenomene morbide apar după doze uzuale, este de presupus un substrat alergic, factorul toxic putînd fi incriminat în cazul unor tratamente îndelungate, ca şi la indivizi ce prezintă un eventual defect enzimatic de metabolizare a medicamentelor incriminate, în baza unor tare organice hepatice. Pentru aceste multiple motive este mai bine a se folosi sulfamidele cu eliminare rapidă.

Deosebit de natura medicamentoasă, se insistă astăzi, mai ales de către autorii anglo-saxoni, asupra rolului pe care-l au unii stafilococi în etiopatogenia acestui sindrom. Etiologia stafilococică se sprijină pe frecvenţa cazurilor în care aceşti autori au izolat la copii un stafilococ auriu din leziunile cutanate de dermatită combustiformă. Astfel, A. Lyell arată că a fost izolat acest germen la 30 din 74 de copii investigaţi ce sufereau de acest tip de sindrom. Samuels M. I., studiind bacteriologic 42 de cazuri de necroliză toxică epidermică, a izolat la 29 din ei un stafilococ patogen aparţinînd grupului II, tipul fagic 71.

În baza cercetărilor sale, acest autor conchide că la copii boala este cel mai adesea de natură infecţioasă şi datorită stafilococului patogen mai sus amintit.

În ce priveşte raporturile dintre sindromul Lyell la copii şi dermatita exfoliativă Ritter von Rittersheim, Rook şi alţi autori susţin că la copii sindromul Lyell este identic cu dermatita exfoliativă a nou-născuţilor.

A. Lyell, Samuels, Schuppli şi alţii, recunosc că grupul de dermatite combustiforme considerat stafilogen, provocat de stafilococul fag 71, care cuprinde pe copii, are foarte strînse raporturi cu boala Ritter von Rittersheim.

Dermatita exfoliativă Ritter von Rittersheim atinge nou-născuţii de 1—5 săptămîni. Debutul se caracterizează printr-un eritem circumscris peribucal, după care, în 24—48 de ore temperatura se ridică la 39—40°, iar erupţia se generalizează, însoţindu-se de veritabile bule şi mari decolări epidermice, cu semnul Nikolsky pozitiv şi evoluţie adesea letală. În unele cazuri, Koblenzer, ca şi alţii, au izolat din leziunile de dermatită exfoliativă a nounăscuţilor un stafilococ auriu, fapt care pledează pentru o etiologie bacteriană a acestei manifestări. El identifică dermatita Ritter von Rittersheim cu sindromul Lyell la copii şi propune o denumire integrativă de necroliză acută epidermică pentru aceste manifestări, descrise separat pînă atunci.

A. Lyell a scos în evidenţă că un sfert din observaţii sînt constituite din forme „idiopatice", independente de orice medicament. Între cauzele posibile ale acestor grave sindroame, se discută şi etiologia virală.

A. Lyell arată, în studiul său pe 128 de cazuri, că acest sindrom s-a asociat cu o viroză manifestă numai în 6 cazuri: rujeolă, varicelă, zona, herpes simplex, oreion. Cercetările privind o eventuală etiologie virală a necrolizei acute epidermice, au fost negative pentru Haven şi colab. Verdagauer şi colab. au întîlnit în unele cazuri un titru de anticorpi demonstrativ pentru o infecţie cu virus APC.

P. Vacari şi I. Pasquale arată că afectarea căilor aeriene superioare, angina, leziunile conjunctivale, intensitatea febrei şi a fenomenelor generale ce preced erupţia, sînt unele semne ce pledează pentru o presupusă etiologie virală în unele cazuri. Efectuînd cercetări de microscopie electronică într-unul din cazurile lor, ei au găsit o masivă prezenţă de elemente particulare, similare

Scanned with OKEN Scanner

cu virusuri de 250Å—300Å diametru, intracitoplasmatice, cu tendinţă la grupare atît în fibroblaşti, în celule endoteliale, epiteliale, ca şi în sîngele periferic.

Sindromul Lyell poate apărea şi ca o complicaţie după unele vaccinuri antivirale: antipoliomielitic şi antivariolic.

J. Marin şi Th. Binder semnalează în 1971 un caz letal după vaccinul antivariolic.

În literatura medicală au fost relatate numeroase complicaţii buloase, herpetiforme, cu atingerea mucoaselor consecutive vaccinării jenneriene.

Histopatologie

Nu există o schemă rigidă a leziunilor histologice ale sindromului Lyell. Necroza epidermică este desigur modificarea histopatologică majoră. Bazex şi colab. afirmă că necroza atacă dintr-un început bazala. Jean Yves Lainé, studiind biopsiile bolnavilor săi, ca şi microfotografiile publicate în diverse articole, a întîlnit numeroase lame care evidenţiau o necroză epidermică a straturilor subcornoase ale epidermului, cu integritatea stratului bazal. În ansamblu, se pot observa zone mari de necroză epidermică al căror sediu este variabil, la acest nivel formîndu-se o masă omogenă, transparentă de celule al căror contur nu este deformat, celule care conţin resturi nucleare şi mici grăunţi de keratohialină.

Jean Yves Lainé aminteşte cîteva dintre caracterele negative ale leziunilor histologice ce merită a fi reţinute: absenţa acantolizei, absenţa exocitozei cu polinucleare şi a infiltratelor de eozinofile, şi, în sfîrşit, slaba participare celulară a dermului, iar ca un detaliu important semnalat de Bazex, hiperproducţia de pigment melanic în migraţie dermică.

Gerard Kaboto, în teza sa, arată că se pot distinge trei etape progresive ale alteraţiei epidermice:

a) primul stadiu e reprezentat printr-o decolare sub- sau intradermică; se constată prezenţa de histiocite şi de macrofage încărcate cu melanină, ca şi o încărcare melanică a celulelor bazale.

b) în al doilea stadiu, apare necroza celulelor malpighiene, cu zone de decolare; citoplasma devine bazofilă, iar nucleii picnotici se lizează cu totul. Ca o consecinţă a acestei necroze, spaţiul de decolare se lărgeşte, putîndu-se constitui o bulă.

c) în ultima etapă, necroza se extinde şi cuprinde progresiv totalitatea epidermului.

În comparaţie cu importantele leziuni ale epidermului, alteraţiile dermice sînt foarte discrete, constînd în uşoară vasodilataţie, edem, infiltrat celular minim cu limfocite, histocite şi, eventual, cîteva polinucleare.

Nosologie şi diagnostic diferenţial

Sindromul Lyell continuă să ridice numeroase discuţii din punct de vedere nosologic atît în ce priveşte autonomia acestei entităţi morbide, cît şi raporturilor sale cu alte dermatoze buloase.

Scanned with OKEN Scanner

Definirea şi delimitarea sa în raport cu alte manifestări este strîns legată de următoarele caracteristici esenţiale: debut brusc, cu decolări epidermice extensive ce dau bolnavului aspectul unui mare ars pe plan clinic şi clivaj epidermic cu necroliză fără acantoliză, cu dermul relativ indemn pe plan histopatologic.

Sindromul Stevens-Johnson prezintă numeroase asemănări cu sindromul Lyell. În baza acestor similitudini, în 1961, Bazex a emis o ipoteză unicistă, însuşită de mulţi alţi autori.

Unele constatări sprijină desigur acest punct de vedere şi printre acestea sînt observaţiile lui Bergoend, Loeffler, Amar şi Malleville, privind accidentele dintr-o campanie de profilaxie în masă în Maroc a meningitei cerebrospinale, menţionate mai sus.

Din punct de vedere clinic, în sindromul Stevens-Johnson atingerile cutaneomucoase prezintă constant un caracter bulos. În acest sindrom predomină interesarea mucoaselor, stomatita fiind întîlnită în 93% din cazuri, leziunile oculare în 91% din cazuri etc. Leziunile mucoaselor apropie maladia Stevens-Johnson de sindromul Lyell, în timp ce aspectul clinic cutanat apare deosebit. Leziunile cutanate sînt adesea mai puţin întinse în sindromul Stevens-Johnson, putînd trece pe al doilea plan. Ele predomină în zonele periorificiale şi nu au tendinţa a conflua.

Din punct de vedere histologic, în ambele manifestări se întîlneşte un clivaj epidermic. În sindromul Stevens-Johnson acest clivaj nu se însoţeşte decît de o necrobioză moderată, cu o exocitoză cu polinucleare în lichidul din bulă, dermul superficial fiind sediul unui infiltrat precoce perivascular cu polinucleare şi uneori cu eozinofile. Necrobioza epidermică este foarte accentuată în sindromul Lyell, iar modificările din dermul superficial absente sau foarte discrete.

Toxidermiile buloase postmedicamentoase (la iod, brom, barbiturice, sulfamide, fenilbutazonă), sînt deosebite de sindromul Lyell în formele obişnuite atît din punct de vedere clinic, cît şi ca prognostic. Formele acute, severe, extensive se apropie de aspectul clinic al sindromului Lyell, putîndu-se considera că între cele două tipuri de manifestări nu există o limită netă, necroliza acută epidermică putînd fi apreciată ca formă majoră a toxidermiilor buloase.

Formele de pemfigus ce pun problema unui diagnostic diferenţial cu sindromul Lyell, sînt:

a) pemfigusul subacut malign cu bule extensive Brocq;

b) pemfigusul acut febril Nodet.

Pemfigusul subacut malign cu bule extensive, descris de Brocq în 1910, constituie o formă evolutivă foarte gravă a pemfigusului vulgar şi are asemănări foarte mari cu sindromul Lyell.

Pemfigusul subacut malign începe cel mai adesea pe mucoase, apărînd repede şi pe tegument, sub forma unei erupţii buloase, în puseuri succesive, bule ce se extind şi se rup, lăsînd decolări epidermice întinse, pacientul luînd aspectul unui mare ars. Erupţia cutaneomucoasă se asociază cu o stare generală alterată, febră, slăbire, tulburări digestive.

Cu tot aspectul clinic foarte apropiat sindromului Lyell, această manifestare este deosebită de necroliza toxică epidermică, în special prin caracterul

Scanned with OKEN Scanner

histopatologic al leziunilor: acantoliză, prezenţa unei cavităţi intraepidermice fără leziuni ale membranei bazale, ca şi prin prezenţa anticorpilor fluorescenţi antiinterstiţiali la nivelul filamentelor intercelulare etc.

Pemfigusul acut febril, descris în 1880 de Nodet, este o afecţiune foarte rară, care survine la subiecţii care vin în contact cu cadavre de animale (la muncitorii de la ecarisaj, la tăbăcării etc.). Se întîlneşte de obicei o plagă ca poartă de intrare a infecţiei microbiene al cărei agent este încă necunoscut, boala apărînd după o incubaţie de 15—30 zile.

Clinic, se caracterizează prin: debut brusc cu febră 40°, erupţie cutanată formată din pete mari eritematoase la nivelul feţei şi trunchiului, pe care apar bule mari, cît un pod de palmă, cu Nikolski negativ. La acest tablou se asociază o stare septicemică, cu alterarea stării generale, vomismente, agitaţii, delir, febră mare.

Din punct de vedere histologic, după descrierea lui Vilanova, este vorba de o bulă subepidermică, fără acantoliză, cu exocitoză cu polinucleare. Noţiunea de contaminare, cu o poartă de intrare, sensibilitatea la antibiotice pledează pentru o etiologie infecţioasă a acestei rare şi foarte grave afecţiuni buloase.

Date biologice

În numeroase cazuri de simptom Lyell nu se observă modificări ale constantelor biologice; adesea acestea sînt puţin importante sau discordante. În formele grave, se întîlnesc perturbări ce merită să fie semnalate şi discutate.

Hemoleucograma este în majoritatea cazurilor normală. La un mic număr de pacienţi există o anemie discretă. Alteori se poate întîlni o leucocitoză cu polinucleare între 9000—14 000 în raport cu o suprainfecţie banală sau o leucocitoză cu inversarea formulei albe, cu predominenţa mononuclearelor.

Degos şi Garnier (1953) au descris un sindrom de necroliză epidermică acută sub denumirea de „formă buloasă cu clavaj epidermic generalizat şi leucemie limfomonocitară supraacută", caz în care autorii au observat o anemie de 2 475 000 hematii, asociată cu o leucocitoză de 27 000 cu 16% neutrofile, 10% limfocite, grupul monocitelor, bazofilelor şi eozinofilelor cîte 2% fiecare, restul de 66% fiind celule histioide.

Uneori se întîlneşte o leucopenie de importanţă variabilă.

Unii autori apreciază că variaţia rapidă a leucocitelor, independent de tratament, ar fi un semn caracteristic al acestui sindrom. Astfel, un pacient al lui Ruskin a prezentat la început leucopenie şi apoi leucocitoză, în timp ce Daniou semnalează frecvent hiperleucocitoză iniţială, urmată rapid de leucopenie.

Pe planul mielogramei, leucopenia este în raport cu o hipoplazie medulară, care atinge electiv linia granulocitară, eritropoeza fiind mai puţin interesată.

În multe cazuri se întîlneşte trombopenie.

Ionograma. Sindromul umoral se caracterizează printr-o importantă deperdiţie hidroelectrolitică, cu deshidratare mai mult sau mai puţin severă

Scanned with OKEN Scanner

și evidente perturbări ale ionogramei sanguine, modificări similare pacienților cu arsuri întinse.

Prin procesul de necroliză epidermică, decolarea epidermului pe zone foarte întinse, și denudarea dermului superficial la bolnavii cu dermatită combustiformă, ca și la marii arși, difuziunea apei spre exterior crește de 10—20 ori față de valorile normale.

Pierderile de apă sînt asociate proporțional cu pierderile de electroliți și proteine, hiponatremia și hipokaliemia sînt principalele dereglări ale electrolitemiei globale.

Presiunea osmotică plasmatică depinde aproape în exclusivitate de cantitatea de Na^+ în sînge. Efectele hipotoniei osmotice se conjugă cu cele ale hipoproteinemiei, adică cu scăderea presiunii oncotice, în felul acesta avînd loc scăderea volemiei, aspect fiziopatologic de cea mai mare importanță pentru acești bolnavi. Pierderile de K^+ sînt și ele importante și agravate de hiponatremie și nu pot fi normalizate decît concomitent cu compararea deficitului salin și al sistării depletiției sodice. O ionogramă perturbată poate releva un hiperaldosteronism secundar (Daniou).

Tulburări ale metabolismului protidic. Explorarea echilibrului protidic este cîteodată normală, dar cel mai adesea s-a semnalat o hipoprotidemie. Este vorba de o hipoprotidemie cu inversarea raportului albumine/globuline, albuminele fiind scăzute (Laugier 24%, Degos 26%). în timp ce globulinele sînt crescute, în special fracțiunile $alfa_1$, $alfa_2$ și gamma. La imunelectroforeză, Degos găsește o creștere a $beta_2$ — macroglobulinelor și $beta_2$ — globulinelor. La baza instalării hipoprotidemiei stau în primul rînd pierderile de proteine (plasmoragie), cantitatea de proteine pierdută în exterior fiind proporțională cu întinderea și gravitatea leziunilor, infecția locală putînd amplifica aceste pierderi.

Ureea sanguină. În formele întinse, hiperazotemia este frecventă și crește paralel cu alterarea stării generale. Ea este în raport cu apariția și întinderea leziunilor, cu liza celulară, deshidratarea și oliguria și traduce o anumită atingere renală, care, cel mai adesea este discretă și trecătoare.

Investigații imunologice. Alături de anamneza pentru depistarea eventualilor reactogeni medicamentoși, se utilizează o serie de teste imunologice, precum testul Shelley de degranulare a bazofilelor de iepure în prezența serului de testat și a medicamentului incriminat, testul de hemaglutinare și, cu cea mai mare specificitate și utilitate, testul de transformare blastică a limfocitelor.

Conduita terapeutică a sindromului Lyell

Dat fiind aspectul clinic al dermatitei combustiforme, absența unei etiologii sigure în numeroase cazuri, cea mai mare parte dintre autori tratează acești bolnavi ca pe marii arși.

Totuși tratamentul trebuie să aibă în seamă, înainte de toate, suprimarea definitivă a oricăror medicamente care au fost administrate bolnavului în zilele ce au precedat debutul erupției sau care, în baza datelor anamnestice, pot fi incriminate ca responsabile de apariția afecțiunii.

Scanned with OKEN Scanner

Procesul de necroliză epidermică însoţit de decolări foarte întinse şi denudări ale dermului duce nu numai la deperdiţie hidroelectrolitică şi deshidratare îi creează şi condiţii favorabile apariţiei unor suprainfecţii. Ţinînd seama de acestea, se recomandă ca bolnavul să fie izolat în cele mai bune condiţii de asepsie şi sterilizare şi învelit cu cearceafuri şi lenjerie sterilă.

Tratamentul propriu-zis va fi axat pe următoarele direcţii:

Deperdiţia hidroelectrolitică trebuie corectată repede. Reechilibrarea hidroelectrolitică urmăreşte înlăturarea perturbărilor ionogramei, similare pacienţilor cu arsuri, şi evitarea şocului secundar, a unui eventual colaps cu anurie. În acest scop este foarte important de a repeta ionogramele şi a evalua zilnic pierderea hidrică cu ajutorul deltacrioscopului şi al hematocritului.

Foarte adesea, datorită atingerii bucofaringiene, alimentaţia şi rehidratarea pe cale bucală sînt imposibile, trebuind să se recurgă la calea intravenoasă, cu toate dificultăţile practice pe care le ridică starea cutanată a pacientului.

Rehidratarea se instituie prin administrarea parenterală de soluţii saline izotonice (NaCl $9^0/_{00}$), glucozate izotonice ($47^0/_{00}$). Volumul de lichide perfuzate este în funcţie de cantitatea celor eliminate şi trebuie ridicat la cel puţin 40 ml/oră. Desigur, trebuie evitată cu grijă hiperhidratarea şi prin aceasta o posibilă insuficienţă cardiacă şi un edem pulmonar acut.

Hidratarea cu soluţii cristaloide are o eficienţă efemeră în condiţiile hipotoniei osmotice a plasmei şi a diminuării presiunii oncotice. Apa introdusă în sistemul circulator părăseşte repede sectorul intravascular, agravînd astfel hipotonia şi mărind volumul lichidului interstiţial. Din această cauză se poate începe hidratarea cu soluţii cristaloide, după care trebuie administrate şi soluţii macromoleculare biologice (perfuzii cu albumină umană) sau de sinteză (plasmagel, polioxigetatin), sub controlul pulsului, T.A. şi diurezei orare. Trebuie supravegheată şi controlată permanent activitatea renală, acest organ putînd suferi anumite atingeri (cilindrurie, hematurie, proteinurie etc.), datorită unor fenomene de glomerulonefrită acută sau nefrită epitelială difuză. În funcţie de oscilaţiile echilibrului acido-bazic, schemei de hidratare i se poate adăuga: soluţii de bicarbonat de Na sau Ringer lactat; Manitol 10% sau Rheomacrodex vor fi întrebuinţate în cadrul unor eliminări renale reduse, dar după prealabila hidratare cu soluţii cristaloide. Combaterea unei posibile depletiţii proteice în cazuri foarte grave şi în care bolnavul nu se poate alimenta normal, se realizează printr-o alimentaţie parenterală cu ajutorul perfuziilor de sînge integral, de plasmă şi albumină umană sau prin perfuzii de hidrolizate de proteine. Perfuziile cu serum-albumină umană reprezintă o metodă foarte bună de refacere a volumului plasmatic şi hipoproteinemiei.

În caz de anemie, încă din primele zile este indicată transfuzia de sînge integral. În mod obişnuit, se administrează 500 ml sînge zilnic, alternînd perfuziile de sînge cu perfuzii de soluţii saline izotonice, glucozate izotonice, sau de hidrolizate de proteine. Administrarea în cantităţi mari de vitamine, în special a celor din grupul B (B_1, B_2, B_6, B_{12}) este foarte utilă pentru aceşti bolnavi pentru desfăşurarea în condiţii bune a fenomenelor de sinteză proteică şi ale producţiei de energie. De asemenea, vitamina C, 1000 mg/24 ore, este utilă în combaterea tulburărilor de permeabilitate şi în procesul de epitelizare şi cicatrizare.

Scanned with OKEN Scanner

Antibioterapia. Antibioticele sînt deosebit de utile pentru prevenirea sau înlăturarea suprainfecției.

Antibioticele sînt desigur esențiale în condițiile unei etiologii infecțioase a bolii, în lumina cercetărilor autorilor anglo-saxoni care acordă o mare pondere stafilococului auriu fag 71 în necroliza epidermică acută la copii.

Cînd un germen este izolat, antibiograma este fundamentală pentru orientarea tratamentului și asigurarea unei deosebite eficacități terapeutice.

De obicei, în condițiile în care nu se reușește izolarea unor germeni patogeni, se utilizează antibioticele cu spectrul cel mai larg (gentamicina, sigmamicina, Reverin etc.), în doze optime, adesea pe cale i.v. Trebuie o atenție deosebită să nu se administreze un antibiotic la care bolnavul să se fi sensibilizat anterior. Este bine, de asemenea, să nu fie folosite antibiotice nefrotoxice.

În contextul unei posibile prezențe a stafilococului patogen ca agent etiologic direct sau ca germen de suprainfecție, se recomandă în primul rînd penicilinele semisintetice, derivați ai acidului 6—aminopenicilanic: oxacilina (2—4 g/24 ore la adulți, 1 g/24 ore la copii sub 2 ani), cloxacilina (2—3 g/24 ore), ampicilina (2—3 g/24 ore la adulți și 0,500 g/24 ore la copii sub 2 ani) și meticilina (2—6 g/24 ore la adulți).

Noi am utilizat adesea cu rezultate foarte bune, administrate i.v. odată cu perfuziile, Reverin în flacoane de 100 sau 275 mg (doza zilnică este 250—750 mg/24 ore în 1—3 prize, iar la copii sub 3 ani pînă la 110 mg/24 ore) sau Solvocilin (flacoane de 300 mg).

Pyostacine (pristinamicină) are efecte bacteriostatice și bactericide atît asupra germenilor grampozitivi, în special asupra stafilococului, cît și asupra germenilor gramnegativi și reprezintă unul dintre antibioticele de rezervă în infecțiile cu stafilococi rezistenți la alte antibiotice.

Corticoterapia trebuie să fie folosită precoce, în doze suficiente și adesea pe cale intravenoasă.

Breuckner recomandă 80—150 mg/24 ore în funcție de întinderea erupției și gravitatea bolii, cel puțin în stadiile incipiente.

Eficacitatea sa este diferit apreciată. Astfel, unii autori subliniază acțiunea antialergică a corticoterapiei, ca și efectele sale metabolice (stimularea apetitului, accelerarea neoglicogenezei etc.). Mai recent, alți autori, printre care Lyell, arată că corticoizii curent utilizați n-ar schimba evoluția și prognosticul afecțiunii, iar Schuppli este împotriva unor doze prea mari sau de durată, acestea încetinind regenerarea epidermică și furnizînd unele complicații microbiene (bronhopneumonie), semnalate în unele cazuri tratate cu doze maxime de corticoizi.

Noi credem, totuși, că corticoterapia este utilă în tratamentul sindromului Lyell, ea permițînd bolnavului să depășească faza de șoc, prin acțiunea sa antialergică și antiexsudativă, opunîndu-se vasodilatației și extravazării plasmatice. Medicația cortizonică va fi administrată în doze moderate, care trebuie regulat asociate cu antibiotice din cauza suprainfecțiilor microbiene care intervin în aproape toate cazurile.

În timpul administrării corticoterapiei este de asemenea necesar să se administreze regulat o dată, de două ori pe săptămînă ACTH.

Scanned with OKEN Scanner

În legătură cu tratamentul general nu trebuie uitat, dacă este cazul, susţinerea activităţii cordului şi circulaţiei. De asemenea, unii autori recomandă ca antialergic un tratament cu acid epsilon-aminocaproic sau injecţii cu Panthenol 2—4 fiole / zi.

Tratamentul local. Îngrijirile locale, în care personalul sanitar auxiliar are un rol deosebit, constituie un element esenţial al terapiei bolnavilor cu dermatită combustiformă.

Pansamentul, şi în general orice tratament local aplicat acestor pacienţi, trebuie să se facă în condiţii de maximă asepsie şi evitîndu-se durerile.

Îndepărtarea resturilor devitalizate, a epiteliilor decolate sau pe cale de decolare, a secreţiilor fetide etc., trebuie să se facă zilnic, sistematic, prin debridări blînde, cu prudenţă, evitîndu-se eventuale sîngerări şi posibile diseminări pe cale hematogenă.

Se vor aplica pansamente umede des schimbate cu soluţii uşor dezinfectante, sau soluţii cu coloranţii: eozină 2% în soluţie apoasă, Streptomycosan etc.

Pentru a combate şi preveni infecţia locală, se pot aplica topice cu antibiotice ca: gentamicină, neomicină, bacitracină.

Mucoasele sînt interesate constant şi foarte precoce în cadrul acestui sindrom. Atingerea oculară, prin marea sa frecvenţă şi mai ales prin sechelele funcţionale, care pot duce la cecitate, este foarte gravă şi merită o supraveghere şi un tratament plin de atenţie. În acest scop, în faza acută, tratamentul local la acest nivel este superpozabil tratamentului general al bolii. Este necesară o antibioterapie locală pentru a împiedica o suprainfecţie locală. Corticoterapia locală, prudent aplicată, are scopul de a împiedica apariţia de eventuale cicatrice retractile.

Bibliografie

AUBERTIN E., AUBERTIN J., VERIN PH., APARICIO M. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1966, 73, 61.

BASSET C. — *Sem. Hôp. Paris*, 1972, 48, 497—502.

BAZEX A., SALVADOR R., DUPRÉ A., CHRISTOL B. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1962, 69, 106.

BAZEX A. şi colab. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1966, 73, 192.

BERGOEND H., LOFFLER A., AMMAR R., MALLEVILLE J. — *Ann. Derm. Syph. (Paris)*, 1968, 95, 461.

BOCCARA H. — À propos de 5 cas de maladie de Lyell, Thése, Paris, 1964.

CALMETTES L. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1966, 4, 429.

CONU A. — *Derm.-Vener. (Buc.)*, 1970, *12*, 2, 146.

CONU A., DIACONU J. — *Derm.-Vener. (Buc.)*, 1971, *16*, 2, 171.

DANIOU F. —Syndrome de Lyell. À propos d'une observation, Thése, Caen, 1970.

DECROIX G. — Les manifestations oculaires du syndrome de Lyell, Thése, Lyon, 1967.

DIMITRIU ŞT. — *Derm.-Vener. (Buc.)*, 1969, 1, 89—91.

DURAND CL. H. şi colab. — *Gaz. méd. Fr.*, 1972, *76*, 2, 305—308.

FULGA C. — *Derm.-Vener. (Buc.)*, 1963, 4, 321.

GERMAIN P. şi colab. — *Ann. Méd. Pharm. (Reims)*, 1971, 6, 68.

HADIDA E., SAVAG Y., COURBIER L., STURN M. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1966, 73, 414.

HOFS W. — *Derm. Wschr.*, 1962, 152, 121—128.

HURIEZ C., DESMONS F., AGACHE P., BOMBART M. (Mme). — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1963, 70, 546—551.

Scanned with OKEN Scanner

IONESCU AGRIPA şi colab. — Arsurile chimice. Fiziopatologie şi tratament, Ed. medicală, Bucureşti, 1974.
JEFFERSON J. — *Brit. med. J.*, 1967, 2, 802—804.
KOBLENZER P. J. — *Arch. Derm.*, 1967, 95, 608—617.
KOPLAN M., STRAUSS P. — *Ent. Bichat*, 1966, 359.
LAINE J. J. — Contribution a l'étude du syndrome de Lyell, Thése, Paris, 1968.
LAMY M. — Lancet, 1969, *I*, 985.
LE COULANT P. şi colab. — *Bordeaux méd.*, 1971, 4, 685—706.
LANG R., WALKAR J. — *S. Afr. med. J.*, 1957, 31, 713.
LAPINE Mme — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1968, 75, 406.
LYELL A. — The aetiology of toxic epidermal necrolysis, 13ème Congrès Intern. de Dermat., München, mai-iunie 1967; Springer, ed. a II-a, Berlin, 1968, p. 1 346—1 347 (în vol.).
LYELL A. — *The Lancet*, 1960, 1, 1 155.
LYELL A. — *Brit. J. Derm.*, 1967, 79, 662—671.
LYELL A., DICK H. M., ALEXANDER J. O'D — *Lancet*, 1969, *I*, 789—790.
LYELL A. — *Brit. J. Derm.*, 1959, 68, 335.
MAUPETIT J., MALLEVILLE J., MAS J. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1962, 69, 100—101.
MELISH M. E. — *J. Amer. med. Ass.*, 1970, 214, 987—988.
MITARU M. — *Derm.-Vener. (Buc.)*, 1970, *15*, 2, 149—152.
MONASTIERE R. — A propos d'un cas de nécrolyse ectodermique bulleuse (syndrome de Lyell) et recherches sur son étiologie virale, Thèse, Paris, 1964.
MUREŞAN D., WOLFSHAUT A. — *Viaţa med.*, 1969, 16, 1.
NAIT EL. — Les dermatoses bulleuses d'origine médicamenteuse, Thèse, Paris, 1970.
ORBANEJA J. G. — *Acta Derm. Sif.*, 1961, *51*, 2, 5—10.
OVERTON J. — *Brit. J. Derm.*, 1962, 74, 100—102.
PAGES F., BORTREL M. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1956, 63, 413—416.
PEIRONE F. — *Minerva med.*, 1967, 58, 72, 3 091.
PUISSANT A. et coll. — *Rev. Méd., (Paris)*, 1969, 9, 303—318.
PUISSANT A. — *Rev. Méd. (Paris)*, 1970, 28, 1 633.
REICHENBERGER M. — *Hautarzt*, 1965, 16, 318—320.
ROLLIER R., BOCCARA H. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1964, 71, 321—324.
ROUSSELOT T., LABRAM C. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1964, 71, 672.
ROWELL N. R., THOMPSON A. — *Brit. J. Derm.*, 1961, 73, 278—282.
SAINT ANDRÉ P. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1966, 73, 537.
SAMUELS M. J., M. B., CH. B. — *Brit. J. Derm.*, 1967, 79, 672—677.
SIMERAY A. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1964, 71, 606.
SIMERAY A. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1962, 69, 575.
SOLTERMANN W. — *Dermatologica (Basel)*, 1969.
TEMIME P. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1964, 71, 87.
TÉMIME P., PRIVAT J., POIRIER J. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1966, 73, 305—306.
TONI E. — *Minerva med.*, 1962, *53*, 86, 3 189.
THIVOLET J. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1967, 74, 300—304.
THOREL F. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1961, 68, 78.
VISSIAN L., MARIN J., VAILLAUD J. C. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1968, 75, 570—572.
WALKER J. — *Brit. J. Med.*, 1959, 2, 1 094.
WORINGER F., FOUSSEREAU J., LEVY J. F. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1962, 69, 373—374.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Urgenţe cutaneovasculare

Afecţiuni de origine venoasă

Urgenţele constituie, după Florian, 1,50% din consultaţiile de flebologie dermatologică. Sînt considerate drept urgenţe următoarele afecţiuni dermatologice de origine venoasă:

— Ruptura varicelor
— Tromboflebita superficială
— Gamba acută postflebitică
— Ulcerul varicos infectat
— Ulcerul varicos asociat cu arterită obliterantă şi tendinţă la gangrenă.

Ruptura varicelor

Este un accident rar întîlnit (0,32% din consultaţiile de flebologie dermatologică), benign în fond, dar care poate lua o alură deosebit de periculoasă dacă nu este descoperit la timp şi nu se aplică un tratament corect. Impresionează bolnavul şi anturajul prin pierderea mare de sînge, putînd pune în pericol viaţa bolnavului. Acest accident este cu atît mai periculos cu cît durerea nu precede şi nu însoţeşte hemoragia, bolnavul fiind de cele mai multe ori luat prin surprindere. Sînt citate, astfel, cazuri de bolnavi varicoşi care-şi rup prin scărpinat varicele în timpul somnului şi sînt găsiţi dimineaţa într-un lac de sînge sau colaps vascular.

De cele mai multe ori se rup varice mici şi mijlocii, dispuse la nivelul hipodermului şi numai excepţional pachete mari varicoase.

După Martinet, se deosebesc două feluri de rupturi: externă şi internă.

Ruptura externă. In mod obişnuit, ruptura varicelor se petrece în stadiul de insuficienţă cronică venoasă, adică în faza tulburărilor trofice tegumentare.

După Florian, sînt patru modalităţi prin care se ajunge la ruptura venelor superficiale:

1. Prin instalarea progresivă, pe fondul insuficienţei cronice venoase, a unei dermite de stază, uscată, cu parakeratoză şi atrofie tegumentară, însoţită de prurit cronic. Prin scărpinat sau traumatisme minore, se produc mici pierderi de substanţă cutanată şi ruptura concomitentă a peretelui unei vene superficiale.

2. Prin instalarea, într-o primă etapă, a unei tromboze la nivelul unei venule, cu producerea unei reacţii perivenoase şi formarea, în mod secundar, a unei escare tegumentare. Prin tromboliza spontană, odată cu topirea cheagului sanguin, se elimină şi escara tegumentară, apărînd o mică ulceraţie, urmată de instalarea unei hemoragii, în absenţa oricărui traumatism local.

3. Al treilea mod de ruptură varicoasă este tot spontan, în urma unui ortostatism îndelungat sau a unui efort fizic deosebit, cînd presiunea venoasă la nivelul membrelor inferioare este foarte mare, iar tegumentul compromis prin stază şi anoxie nu mai rezistă, apărînd fisuri şi ulceraţii urmate de hemoragii.

4. În sfîrşit, a patra modalitate este ruptura provocată produsă de persoane neavizate, care făcînd toaleta bolnavilor cu dermatită de stază, ridică cu brutalitate crustele formate şi deschid astfel venele superficiale, producînd o hemoragie impresionantă.

Tratamentul este simplu. Bolnavul trebuie culcat în poziţie orizontală, cu piciorul ridicat, poziţie ce trebuie păstrată timp de 24 de ore. Se aplică pe zona sîngerîndă un pansament aseptic foarte bine strîns. Se efectuează după aceea contenţia externă cu o faşă elastică (sau una obişnuită) rulată strîns, începînd de la nivelul piciorului şi urcînd lent pînă la nivelul genunchiului sau coapsei. A doua zi, fără a se scoate pansamentul compresiv, bolnavul este mobilizat. După 2—3 zile, se schimbă pansamentul şi, în funcţie de starea venelor, se trece la tratament sclerozant sau chirurgical. În cazul în care procedura descrisă mai înainte nu a dus la oprirea hemoragiei, bolnavul va fi transferat de urgenţă într-un serviciu de chirurgie pentru ligatură sau sutură.

Ruptura internă. Este o complicaţie mai rară şi apare, de cele mai multe ori, după o contracţie bruscă şi energică a musculaturii gambei sau în cursul tratamentului intempestiv cu anticoagulante.

Se manifestă printr-o durere bruscă la nivelul moletului, comparată de unii autori francezi cu o „lovitură de bici“ sau cu o „lovitură de piatră“, de unii autori spanioli. În acelaşi timp cu durerea, se instalează impotenţa funcţională a membrului afectat, iar la cîteva ore îşi face apariţia un hematom subcutanat, de mărime şi localizare variabilă, care are tendinţă la extindere. Gamba îşi măreşte volumul, tumefacţia fiind şi ea în funcţie de calibrul venei rupte şi de intensitatea hemoragiei. La palpare, se constată o sensibilitate exagerată, localizată la nivelul rupturei — durerea în punct fix. Neglijată, ruptura internă de varice poate da complicaţii neplăcute: hemoragie masivă, în cazul în care vena ruptă comunică direct cu o arteră sau apariţia unei tromboflebite profunde, în cazul hematoamelor profunde mari, prin eliberarea masivă de tromboplastină tisulară.

Scanned with OKEN Scanner

Tratament. Se aplică şi aici contenţia elastică externă imobilizînd bolnavul la pat cu piciorul situat deasupra liniei orizontale. Este absolut interzisă mobilizarea bolnavului fără faşă. Se aplică şi tratament pe cale generală: alfachimotripsină în injecţii i.m., cu efectuarea testului de toleranţă şi sub protecţia de antihistaminice la bolnavii alergici, apoi vitaminele K, C şi P. Pot fi asociate şi tonice venoase cu acţiune pe peretele capilar. Local, se poate aplica o pomadă cu acţiune antitrombotică: Lasonil, Pergalen etc.

După cîteva zile se scoate pansamentul compresiv şi se controlează starea locală. În cazul în care, după aplicarea pansamentului, durerea se amplifică şi apar semne de hemoragie internă sau de tromboză a venelor profunde, bolnavul va fi trecut de urgenţă într-un serviciu de chirurgie. Dacă evoluţia este bună, se poartă pansamentul compresiv încă 10—14 zile.

Tromboflebita superficială

Tromboflebita superficială este un proces de tromboză endovenoasă asociat, în mod aproape obligatoriu, cu un proces inflamator al peretelui şi ţesuturilor perivenoase.

Spre deosebire de flebita profundă, care constituie o boală tromboembolizantă, cu un prognostic rezervat, care necesită un tratament special, aplicat în servicii profilate în acest sens şi care lasă de cele mai multe ori sechele grave, tromboflebita superficială este o boală locală, cu caracter benign, neemboligenă, spontan curabilă, dar care poate lua în cazurile neglijate o evoluţie extensivă, cu potenţial emboligen.

Fig. 27 — *Tromboflebită superficială.*

Boala are, în cele mai multe cazuri, un debut brutal prin instalarea unor dureri vii, cu impotenţa funcţională parţială a zonei afectate, urmată la scurt timp de apariţia unui cordon roşu-edematos, dureros, proeminent, situat la nivelul dermohipodermului, pe traiectul unor vene superficiale (fig. 27). Temperatura locală este de obicei crescută. Nu apar decît în mod excepţional fenomene generale: febră, frison, tahicardie. Evoluţia este, în majoritatea cazurilor, favorabilă. Fără tratament, tromboflebita superficială se vindecă spontan în jur de trei săptămîni, lăsînd unele mici sechele locale: nodozităţi dermohipodermice, pigmentaţii, flebalgii. Tratată corect, se poate vindeca în cîteva zile. Recidivele sînt posibile, uneori fiind supărătoare. Cauza princi-

Scanned with OKEN Scanner

pală a recidivelor o constituie în primul rînd nedepistarea şi netratarea factorilor cauzali.

Etiologia tromboflebitelor superficiale este complexă. Dintre factorii determinanţi mai frecvent întîlniţi, citäm: traumatismele locale, întîlnite după Huriez pînă la 20% din cazuri; focarele infecţioase cantonate la nivelul căilor respiratorii, în micul bazin, cavitatea bucală, abdomen etc.; stările septicemice sau bolile infecţioase însoţite de bacteriemie; boli hematologice, în special boala Vaquez, leucemiile şi tulburările de coagulabilitate; cancere viscerale, mai ales cele cu localizare pancreatică, prostatică sau stomacală; alergiile medicamentoase, în creştere în ultima vreme; afecţiuni arteriale şi în mod special trombangeita obliterantă Bürger; reumatismul poliarticular acut; guta etc.

Formele clinice sînt multiple:

a) *Tromboflebita varicoasă* este una din complicaţiile cele mai des întîlnite la bolnavii cu insuficienţă venoasă. Poate fi provocată de toţi factorii cauzali arătaţi mai înainte, dar la aceştia se adaugă şi unii factori favorizanţi locali, în primul rînd accentuarea stazei venoase prin oboseală. În alte cazuri, procesul flebitic are punctul de plecare în ulcerele infectate sau dermitele microbiene ce însoţesc staza. Tromboflebita varicoasă este caracterizată prin faptul că aci predomină leziunea parietală şi perivenoasă, în majoritatea cazurilor fiind vorba de periflebite.

Complicaţiile tromboflebitei varicoase sînt, uneori, destul de grave:

— Tromboflebita extensivă sau ascendentă, cu tendinţa de a interesa crosa safenei, se poate depista prin semnul Goots (durere la tuse, situată la capătul cheagului). Neglijată, duce la extinderea procesului în venele profunde ale bazinului, cu complicaţii multiple. Se impune de urgenţă crosectomia şi trombectomia.

— Tromboflebita profundă, destul de rară (1 la 60 cazuri după Martinet), apare în unele cazuri neglijate şi se manifestă prin apariţia febrei, accelerarea pulsului, creşterea evidentă a edemului, modificarea coagulabilităţii sanguine, semnul Homans şi semnul Lowenberg pozitive etc.

— Tromboflebita comunicantelor sau „flebita în buton de cămaşă" constituie extinderea procesului trombotic la nivelul venelor comunicante. Se manifestă clinic sub forma unui nodul inflamator cantonat în 1/3 inferioară a gambei. Poate constitui preludiul unei tromboze profunde sau, alteori, procesul trombotic distrugînd valvulele venoase de la acest nivel, duce la instalarea după un timp a unei insuficienţe a comunicantelor şi la dermatita de stază consecutivă.

— Abcesul local se instalează în lipsa tratamentului, mai ales la formele asociate cu limfangită şi la obezi, sau în cazurile unde punctul de plecare a infecţiei a fost neglijat.

— Embolia este excepţională.

— Hipodermita acută se manifestă fie ca o placă dureroasă, roşie, caldă, situată la extremitatea unei vene (hipodermita în formă de pară a lui Gerson), fie ca un placard format din confluenţa mai multor nodozităţi (hipodermita perivenoasă cu localizări multiple).

b) *Tromboflebila membrelor superioare* sau sindromul Paget-von Schrötter, este de cele mai multe ori o flebită posttraumatică sau produsă prin extensia

Scanned with OKEN Scanner

forţată a braţului în timpul fracturilor şi entorselor. Frecvent, apare în urma iritaţiei endovenei prin injecţii sau perfuzii medicamentoase. Are aproape de regulă aspectul şi evoluţia flebitei benigne, fără simptome generale şi un prognostic bun.

c) *Flebita obişnuită sau primară* are localizarea de cele mai multe ori pe membrele inferioare, pe un tegument sănătos şi în absenţa varicelor. Se grefează pe vene pînă atunci normale, fiind cauzată mai ales de traumatisme. Evoluţia este mult mai benignă şi complicaţiile mult mai rare decît în cazul tromboflebitei varicoase.

d) *Flebita în „fir de sîrmă"* sau boala Mondor are localizarea obişnuită pe peretele lateral al toracelui sau pe abdomen. Interesează venele mici şi are aspectul unor cordoane inflamatorii subţiri şi sinuoase, nu prea întinse. Evoluează spontan spre vindecare.

e) *Flebita migratorie* se manifestă sub forma unor cordoane subţiri şi scurte, localizate în special pe membrele inferioare. Se caracterizează prin faptul că pe măsură ce unele leziuni se resorb spontan, altele îşi fac apariţia, de obicei la distanţă de focarul iniţial. De aici şi numele de flebită „saltans", dat de unii autori. Nu constituie o gravitate clinică deosebită. Are importanţă mai ales prin faptul că însoţeşte o serie de afecţiuni interne, constituind un simptom revelator al acestora.

Tratamentul tromboflebitelor superficiale. Majoritatea autorilor sînt de părere că în tratamentul tromboflebitei superficiale trebuie să fie evitate următoarele lucruri:

— imobilizarea bolnavului la pat;
— tratamentul cu anticoagulante;
— tratamentul cu antibiotice.

Repausul la pat este contraindicat în toate cazurile. El agravează staza prin încetinirea circulaţiei locale şi facilitează astfel propagarea procesului trombotic, fie ascendent, fie în profunzime. Substanţele anticoagulante nu se prescriu decît în rarele cazuri la care s-a confirmat tromboza venelor profunde de la nivelul gambei. Antibioticele nu sînt necesare decît în cazurile însoţite de limfangită acută sau cu punct de plecare dintr-un ulcer suprainfectat şi cu stare febrilă. Tratamentul se începe prin aplicarea contenţiei externe prin ciorapi sau feşi elastice, fiind de preferat contenţia totală de la vîrful degetelor pînă la crosa safenei interne. Contenţia are rolul de a înlătura staza din sistemul venos superficial, stază care favorizează formarea şi progresia trombozei.

Tratamentul medicamentos recomandat este cel antiinflamator. Din 1954, cînd Sogg a introdus tratamentul cu fenilbutazonă în tromboflebită superficială, această medicaţie şi-a făcut proba, impunîndu-se şi înlăturînd treptat celelalte medicamente. Pe cale generală, doza utilizată este de 10 mg/kilocorp/zi, timp de 7—8 zile, asociat cu regim alimentar desodat, fără condimente şi băuturi alcoolice. Cu rezultate bune se mai utilizează în ultima vreme şi alte medicamente antiinflamatorii: indometacina, tomonolul, clorufenul etc.

Aspirina în doze de 1 g/24 ore, timp de cîteva zile, a dat de asemenea rezultate bune.

Alfachemotripsina şi-a dovedit de asemenea eficacitatea.

Scanned with OKEN Scanner

În cazuri de intoleranţă digestivă, se pot folosi preparate injectabile, pe care noi le preferăm.

Fenilbutazona fiind sensibilizantă, se impune testarea cutanată şi eventual asocierea de antihistaminice, la persoanele cu un trecut alergic.

Corticoterapia pe cale generală, în doze medii, a fost folosită de unii autori, dar nu constituie aici o medicaţie de preferat. Tonicele vasculare (Reparil, Venoruton, Essaven etc.), derivaţi semisintetici de rutosid sau alţi flavonoizi, pot fi folosite ca medicaţie adjuvantă.

Tratamentul local este de asemenea obligatoriu. Pansamentele umede, schimbate la interval de o oră, au efecte favorabile. Ele pot fi alternate cu aplicaţii locale de pomezi cu heparinozi şi hialuronidază (Lasonil, Pergalen) sau care conţin substanţe antiinflamatorii cum ar fi fenilbutazona şi salicilaţii (unguente cu fenilbutazonă, Reparil gel).

În tratamentul local s-au mai folosit ionizările cu salicilaţi (Gerson).

Tratamentul chirurgical se utilizează în unele tromboze foarte superficiale şi de dimensiuni mai mari. Tehnica folosită de Tournay este următoarea: după reducerea proceselor inflamatorii se face o excizie în buton şi se evacuează cu atenţie cheagul, aplicînd apoi un pansament compresiv. Prin această tehnică este evitată formarea de nodozităţi dure, inestetice, hiperpigmentate şi dureroase la nivelul focarelor de tromboflebită. În caz de tromboză extensivă ascendentă, cu ajungerea procesului trombotic la nivelul crosei safenei interne, cu semnul Soots pozitiv, se efectuează de urgenţă crosectomie şi trombectomie.

Dacă se confirmă propagarea trombozei la nivelul venelor profunde, bolnavul este imobilizat la pat cu piciorul ridicat, fixat în atelă. Se instituie de urgenţă tratamentul anticoagulant sub controlul timpului Quincke şi al trombelastogramei. Se administrează heparină la început i.v. în doză de 15 000 U.I. (după Kappert în cazurile grave chiar 30 000 U.I.), apoi la fiecare 6 ore cîte 10 000 U.I. Asocierea derivatelor de butazolidină potenţează efectul anticoagulant al heparinei (Kappert). Se controlează zilnic timpul Quick şi dozele de heparină sînt modificate în consecinţă. În caz de tromboflebită supurată, însoţită de stare septică, se impune safenectomia de urgenţă sub tratament intens cu antibiotice.

În toate cazurile, se caută depistarea unor factori cauzali şi tratamentul lor.

Gamba acută postflebitică

Este un sindrom relativ rar întîlnit. Mai este cunoscut şi sub numele de „edem gambier cu pericelulită“ (Florian).

Apare în cazurile de sindrom postflebitic la cîteva luni sau ani de la liniştirea fenomenului trombotic, fiind întîlnit în cazurile neglijate, unde nu s-a aplicat contenţia externă, la femei obeze, la bărbaţi în vîrstă, la persoane care au stat vreme îndelungată în poziţie verticală, în căldură şi umiditate, sau care nu au respectat nici cele mai elementare reguli de igienă. Gamba este intens edemaţiată, un edem moale, depresibil, dar foarte dureros, de tip subinflamator. Tegumentul este colorat roşu viu, cu temperatura locală cres-

Scanned with OKEN Scanner

cută, cu sensibilitatea dureroasă exagerată. Pielea este netedă, întinsă, uneori ușor strălucitoare; încep să se formeze fisuri multiple, cu limforagie. Uneori se observă plăci de limfangită acută ce merg pînă la nivelul coapsei, asociate cu adenopatie inghinală, dureroasă, de tip inflamator. La unele cazuri, se formează flictene sau cruste melicerice, intercalate cu fisuri dureroase. La majoritatea cazurilor, eritemul și edemul se opresc brusc în treimea superioară a gambei, realizînd aspectul clinic de „carîmb de cizmă". Cîteodată, deasupra placardului, în tegumentul sănătos, se găsește o gîtuire circulară, cu tendință la scleroză a țesuturilor hipodermice, scleroză ce îngreunează circulația limfatică, producînd staza și edemul cu infecția consecutivă.

Starea generală este puțin alterată; stare subfebrilă, V.S.H. ușor crescută, leucocitoză discretă.

Este în fond vorba de o limfangită subacută, apărută pe un fond de blocaj parțial al circulației limfatice. Aceasta s-a produs fie odată cu procesul trombotic venos printr-o tromboză limfatică, fie prin procesele de dermatoscleroză secundare stazei venoase, fie prin limfangite repetate ce au scăzut progresiv capacitatea de drenare a limfei. O suprasolicitare în urma poziției verticale îndelungate, mai ales la cald și umiditate sau o suprainfecție limfatică supraadăugată duc la decompensare, cu stază, infecție și inflamație acută. Neglijarea și aplicarea cu întîrziere a unui tratament adecvat, pot duce la o serie de complicații: flegmoane locale, fisuri și ulcerații dureroase, tromboflebite superficiale și achiar apariția unor fenomene generale toxice sau infecțioase. Local, lipsa tratamentului duce la obliterarea și a restului de limfatice rămase indeme și astfel la sechelele de flebită se adaugă un limfedem cronic, care agravează și mai mult circulația locală.

Tratamentul complex se impune a fi început cît mai curînd de la apariția simptomelor. Se începe cu antibiotice, de preferat cu penicilină, fiind cunoscut tropismul streptococului pentru vasele limfatice. Bolnavul este imobilizat la pat, cu piciorul ridicat, aplicîndu-se comprese reci, schimbate din oră în oră. Dacă sînt fisuri dureroase, se efectuează pensulări cu nitrat de argint soluție 1%. În cazul că tegumentul este indemn, se aplică soluții cu coloranți: eozină sau cristal violet 1%. Concomitent cu penicilina, se pot asocia diuretice de tipul Furosemid sau Nefrix. Cînd procesul inflamator s-a mai liniștit, se aplică contenție externă, cu fești elastice strînse progresiv, moment cînd bolnavul poate părăsi patul.

Medicația antiinflamatorie poate fi asociată de la început antibioticelor. În prima parte a tratamentului, sînt de preferat derivații de butazolidină. Dacă procesul inflamator și edemul persistă după 7—8 zile de tratament, se ridică problema unei celulite reziduale subacute și, dacă nu sînt contraindicații, se administrează, fără ezitare, corticosteroizi. În această perioadă pot fi utilizate, cu unele rezultate pozitive, și unguentele cortizonice.

În funcție de evoluția procesului inflamator și a edemului, tratamentul cu antibiotice și corticoizi poate fi prelungit pînă la 16—20 de zile. În tot timpul pot fi asociate tonice vasculare cu acțiunea asupra permeabilității capilare, care activează microcirculația periferică, ameliorînd simptomatologia. Bolnavul va fi instruit asupra necesității de a aplica conteția elastică în continuare, și după dispariția simptomelor, aceasta fiind absolut necesară,

Scanned with OKEN Scanner

mai ales în cazurile la care procesul nu a fost complet stins, rămînînd o celulită reziduală şi un edem frust, care ar putea constitui punctul de plecare pentru o nouă recidivă.

Ulcerul varicos infectat

Este cunoscut faptul că la 84% din cazurile de ulcer varicos internate în spital se izolează o floră microbiană înzestrată cu proprietăţi patogenice. Rolul acestei flore este încă controversat. După unii nu se poate concepe un tratament raţional al ulcerului varicos fără o medicaţie antiinfecţioasă energică, pe cînd alţii printre care citäm pe Spier, recunosc un rol primordial florei microbiene doar la 4% din cazuri. Dintre germenii izolaţi din ulcerele varicoase, pe primul loc se situează stafilococul, prezent la 38% din cazuri. Streptococul ar fi întîlnit la 4,2% din aceşti bolnavi. La 25% din cazuri se întîlnesc germeni gramnegativi (piocianic, enterococ, proteu etc.). La restul de cazuri, se întîlneşte o floră mixtă. Există aşadar, la majoritatea ulcerelor, o floră patogenă capabilă oricînd să producă fenomene infecţioase locale şi generale. Cu toate acestea, datorită unui echilibru biologic, fenomenele acute de tip infecţios sînt relativ rar întîlnite.

Suprainfecţia propriu-zisă a ulcerului se manifestă prin apariţia unei dureri vii, uneori pulsatile, însoţite de edem local, eritem perilezional (însoţite uneori şi de fenomene generale). Ulcerul se întinde rapid în suprafaţă, luînd uneori un aspect gangrenos. Fundul se acoperă de secreţie purulentă sau de resturi ţesutulare sfacelate. La unele cazuri, în jurul ulcerului se poate forma un placard de dermită acută microbiană ce uneori ia aspectul tipic al unui erizipel. În alte cazuri, se formează treneuri limfangitice însoţite de frison, febră, curbatură, transpiraţii şi de adenopatie regională de tip inflamator. Uneori, la cazurile de ulcer varicos suprainfectat, pot apărea şi alte complicaţii: flebite şi periflebite superficiale, artrite şi periartrite supurate, celulite flegmonoase periulceroase sau abcese ale gambei cu evoluţie subacută. S-au citat şi stări septicemice grave, cu punct de plecare în ulcere suprainfectate neglijate.

Tratamentul cu antibiotice se impune de urgenţă, înainte de a apărea complicaţiile infecţioase la distanţă. Dacă sînt semne clinice de infecţie streptococică (erizipel, limfangită etc.) se începe tratamentul cu penicilină în doze mari. La restul cazurilor se administrează antibiotice cu spectru larg, efectuînd în prealabil un examen bacteriologic pentru izolarea florei şi testarea sensibilităţii la antibiotice. Antipiretice în caz de febră şi antiinflamatorii (fenilbutazonă, indometacin) în caz de procese inflamatorii acute periulceroase. Local, se aplică comprese reci. Se face de urgenţă toaleta plăgii, înlăturîndu-se secreţia purulentă şi resturile sfacelate, se dezinfectează ulcerul cu soluţie de acid boric 2%, rivanol soluţie $1^0/_{00}$ sau se badijonează cu soluţie apoasă 1% de cristal violet sau eozină. Se pot aplica local pomezi cu neomicină 3%. Repaosul la pat cu piciorul ridicat este absolut necesar. Se schimbă pansamentul ulcerului de mai multe ori pe zi, iar compresele reci, aplicate pe leziunile periulceroase se schimbă din oră în oră. Se continuă tratamentul timp de mai multe zile, pînă la dispariţia fenomenelor infecţioase.

Scanned with OKEN Scanner

Ulcerul varicos asociat cu arterita obliterantă şi tendinţă la gangrenă

Explorările angeologice efectuate bolnavilor cu ulcer varicos al membrelor inferioare depistează, uneori (12—18%), diferite modificări ale circulaţiei arteriale, fiind vorba de ulcere mixte, asociate, combinate, sau ulcere arteriovenoase. De cele mai multe ori aceste arterite se găsesc în stadiile incipiente, cu o simptomatologie puţin evidentă, trecînd neobservate atît de bolnav, cît şi de clinician. Uneori însă prezenţa arteritei determină apariţia unor simptome şi a unei evoluţii neobişnuite. În primul rînd, ulceraţia este foarte dureroasă atît spontan, cît şi la atingere. Durerea este atroce, chinuitoare, permanentă, cu exacerbări paroxistice. Nu cedează la repaus şi nici la analgezice. Se atenuează parţial cu poziţia declivă a piciorului bolnav. Mersul accentuează mult durerea şi o anamneză amănunţită poate să depisteze un caracter intermitent al durerii, claudicaţia apărînd la distanţe sub 100 de metri.

Ulcerul apare pe o gambă varicoasă cu unele aspecte particulare: edemul ortostatic şi dermita de stază sînt mai puţin evidente, uneori chiar absente. Tegumentele sînt reci, cianotice, uscate. Ulceraţia nu are, de obicei, sediul obişnuit al ulcerului varicos, putînd interesa orice regiune a gambei. Ulcerul este acoperit de cruste negre, uscate, aderente, uneori păstrate numai la periferie. Are o evoluţie excentrică, uneori rapidă. Marginile sînt eritematocianotice, uneori cu aspect de „livedo racemosa". Investigaţiile circulaţiei periferice pun în evidenţă arterite avansate, în stadiul IV de evoluţie. În consecinţă, aceşti bolnavi sînt trataţi ca arteritici şi nu ca varicoşi. (Unii autori le etichetează ca „false ulcere varicoase".) Tratamentul vasodilatator intens, după modelul celui aplicat în ischemiile acute ale extremităţilor, poate opri evoluţia şi salva bolnavul de la amputaţii grave.

Afecţiuni de origine arterială

Sindromul de ischemie acută a extremităţii distale a membrelor

Deseori medicul dermatolog este consultat pentru apariţia unor leziuni necrotice ale tegumentului şi ţesuturilor subiacente, localizate la extremitatea distală a membrelor, în special la nivelul degetelor, instalate în mod brusc, şi care sînt datorite suspendării fluxului arterial în această regiune. Clinic, fenomenele se instalează relativ repede, uneori în plină sănătate şi fără o cauză evidentă, manifestîndu-se printr-o durere puternică, continuă, deosebit de violentă, uneori intolerabilă, ce se intensifică treptat, fiind agravată de cea mai mică atingere sau mişcare. La scurt timp după apariţia durerii, se instalează tulburări de sensibilitate: la început parestezii (pişcături, furnicături), apoi dispare sensibilitatea tactilă, după care, prin nevrită ischemică, se pierde complet sensibilitatea. Concomitent, degetul devine hipotermic, la început

Scanned with OKEN Scanner

la extremitatea distală apoi proximal, în funcţie de întinderea procesului vascular. Urmează o paliditate accentuată, aspectul de alb-fildeş, totul îmbrăcînd tabloul clinic de „digitus mortus". Foarte repede se instalează cianoza, la început luînd un aspect marmorat sau livedoid, apoi uniformă. După cîteva ore sau zile apare gangrena prin necrozarea ţesuturilor ischemiate: tegumentul devine negru, dur, uscat, retractil pe planurile profunde, fără sensibilitate. Necroza se instalează mai întîi distal, pe pulpa degetului sau periunghial şi progresează proximal. Zona care se interpune între tegumentul integru şi necroză este de obicei cianotică sau marmorată, uşor edematiată, cu păstrarea parţială a sensibilităţii. Uneori se observă un şanţ de delimitare a necrozei, în special atunci cînd extensia gangrenei s-a oprit. Sînt şi cazuri unde ţesutul necrotizat se sfacelează, dînd ulceraţii neregulate, cu posibilităţi de suprainfectare (fig. 28).

De multe ori, fenomenele necrotice au o evoluţie subacută, cu instalare într-un mod mai puţin brutal, fără fenomene clinice alarmante, cu o simptomatologie mai atenuată şi o extensie mai lentă. Gangrena este mai limitată, luînd un caracter clinic atipic.

S-au descris astfel cazuri cu apariţia unor cruste negre, uscate, aderente, aşezate ca o coroană periunghială putînd fi însoţite de mici flictene hemoragice, cazuri unde s-a pus în mod eronat diagnosticul de perionixis infecţios, panariţiu, turniolă etc. (fig. 29).

Alteori, gangrena este localizată iniţial numai la pulpa degetelor, dînd aspectul clinic de „escare pulpare", cu dureri moderate, tulburări de sensibilitate şi extensie lentă. În alte cazuri, gangrena ischemică are localizarea în şanţul interdigitoplantar, adică acolo unde se localizează de obicei infecţiile fungice, bolnavii aceştia avînd frecvent diagnosticul de epidermofiţie şi fiind trataţi ca atare (fig. 30). Sînt şi cazuri în care ischemia se localizează numai la nivelul patului unghial, fiind urmată fie de distrofii unghiale importante, frecvent etichetate drept onicomicoze, fie de eliminarea unghiei şi formarea unei ulceraţii locale, uneori acoperită de resturi ţesutulare necrotizate, alteori luînd aspectul unei plăgi sîngerînde, etichetată drept botriomicom sau neoplazie cutanată. În sfîrşit, s-au descris cazuri la care necroza s-a instalat pe părţile laterale ale degetelor, lăsînd ulceraţii întinse, confundate cel mai adesea cu proliferările neoplazice.

Dar factorul comun al acestor leziuni trofice, caracteristic, este durerea intensă. O durere puternică, permanentă, chinuitoare, accentuată în mod paroxistic de atingere, mişcare, expunere la frig sau la curenţi de aer.

Gangrenele parcelare, limitate, pot rămîne mult timp cantonate la nivelul extremităţii distale a membrelor, dar în unele cazuri pot căpăta un caracter rapid extensiv, cuprinzînd mai întîi degetele, apoi piciorul sau mîna cu posibilitatea extinderii la întreg membrul afectat.

Un al treilea aspect al fenomenelor ischemice situate la extremitatea distală a membrelor este acela al spasmelor accentuate, însoţite de fenomene clinice specifice acroasfixiei, dar fără a se ajunge la gangrenă, procesul avînd de obicei o evoluţie reversibilă. Este vorba de *fenomenul Raynaud*. În aceste cazuri, substratul patogenic al crizei este spasmul vascular, boala evoluînd în crize ce apar după o expunere la rece, la curenţi de aer, umiditate, după inter-

Scanned with OKEN Scanner

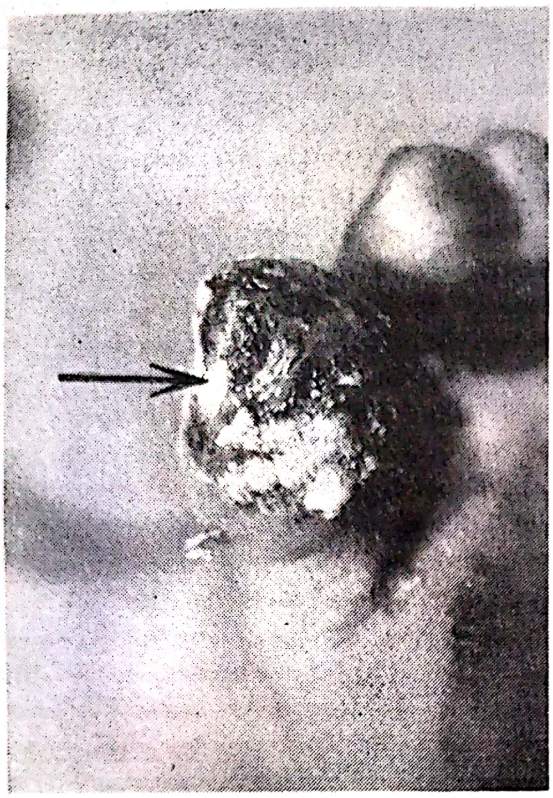


Fig. 28

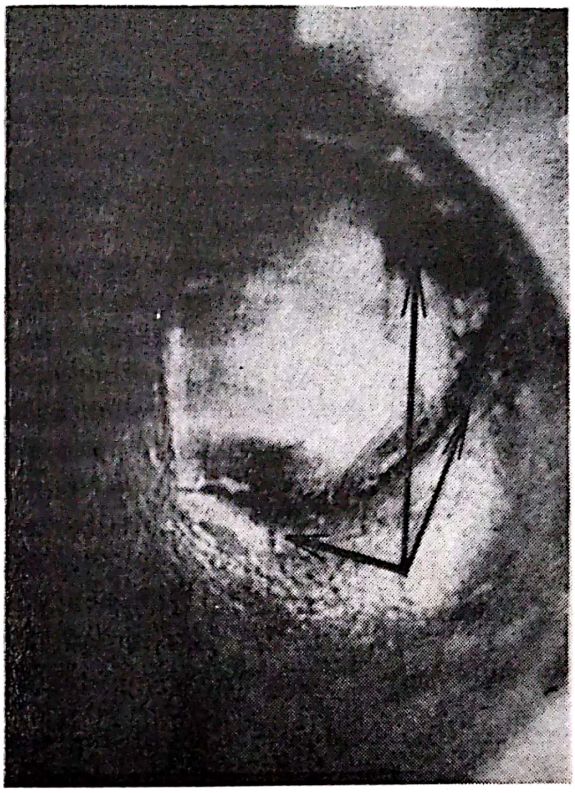


Fig. 29

Fig. 28 — *Arterită prin ischemie acută, cu necroză.*

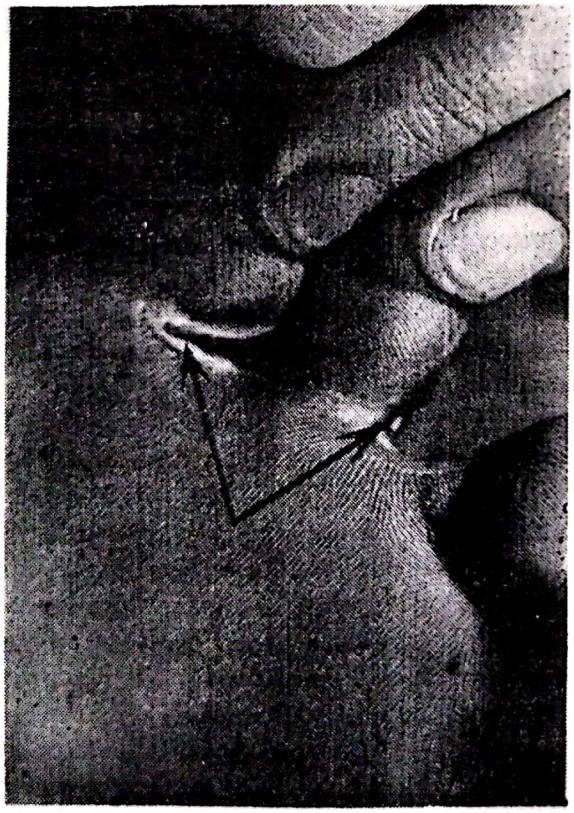


Fig. 30

Fig. 29 — *Arterită periunghială cu flictene hemoragice și necroză.*

Fig. 30 — *Gangrene ischemice în șanțurile interdigitoplantare.*

Scanned with OKEN Scanner

venţia unui factor emoţional sau după un traumatism local. Clinic, o criză evoluează în trei faze:

— Faza I sau de sincopă, cu albirea şi răcirea degetelor, cu dureri accentuate locale şi parestezii, datorite unui spasm vascular accentuat, zona afectată luînd aspectul de „deget alb" sau de „deget mort".

— Faza a II-a sau de asfixie, în care extremităţile degetelor sînt intens cianozate, cu dureri persistente, chinuitoare, însoţite de parestezii, cianoza fiind produsă printr-o pareză capilară secundară spasmului arterial.

— Faza a III-a, în care degetele sînt intens colorate în roşu, cu temperatura locală crescută şi senzaţie de pulsaţie regională.

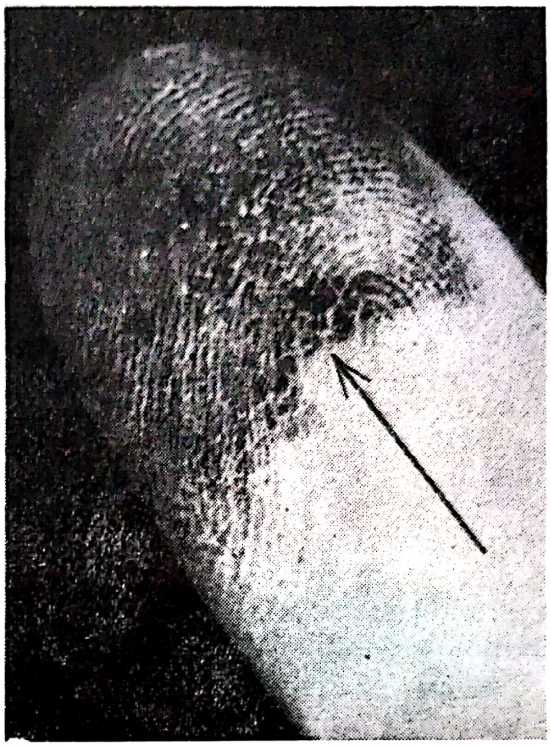


Fig. 31 — *Necroze ischemice după crize acroasfixice prelungite.*

După trecerea crizei, tegumentul îşi reia aspectul obişnuit, fenomenele repetîndu-se la intervale variabile în funcţie de reactivitatea organismului, de afecţiunea de bază pe care se instalează manifestările acroasfixice, de frecvenţa şi intensitatea factorilor declanşatori. În unele cazuri, crizele acroasfixice prelungindu-se, pot să apară necroze ischemice mai mult sau mai puţin întinse (fig. 31). La majoritatea cazurilor însă, leziunile trofice cutanate se instalează în mod lent, după mai mulţi ani de evoluţie şi crize repetate. Mai întîi se produce o scleroză a pulpei digitale cu retracţie şi hiperkeratoză, însoţită în majoritatea cazurilor de distrofii unghiale, în special pahionichii, după care, în mod lent, se instalează gangrena uscată lent extensivă.

În cazul crizelor acroasfixice repetate, trebuie luate în consideraţie două eventualităţi: a) boala Raynaud sau crize acroasfixice esenţiale, primitive, ce apar în special la femei pe un fond de distonie neurovegetativă accentuată; b) sindrom Raynaud sau crize acroasfixice secundare, produse de o multitudine de afecţiuni generale şi locale, ca:

— factori vasculari: arterite obliterante, tromboze sau embolii arteriale;

— factori traumatici: boala vibraţiilor, compresii locale repetate în timpul lucrului, accidente locale, infecţii;

— factori hematologici: poliglobulii, leucemii, disglobulii;

— colagenoze: sclerodermie, lupus eritematos acut, dermatomiozită, periarterită nodoasă;

— compresie vasculonervoasă regională: coastă cervicală, sindrom de scalen anterior, sindrom de hiperabducţie etc.

Scanned with OKEN Scanner

Etiopatogenie

Factorii determinanţi ai ischemiei distale a membrelor sînt: arteritele obliterante, trombozele arteriale acute, emboliile şi spasmele.

Arterita obliterantă se întîlneşte mai ales la cazurile cu evoluţie mai lentă şi o simptomatologie mai puţin zgomotoasă. De multe ori bolnavul nu îşi cunoaşte afecţiunea arterială şi fenomenele clinice prezentate pot fi confundate cu o multitudine de afecţiuni dermatologice, fapt care impune o serie de explorări ale circulaţiei periferice: oscilometrie, arteriografie, reografie şi pletismografie.

Nu rare sînt cazurile în care procesul arteritic este cantonat numai la nivelul extremităţii distale, diagnosticul fiind deosebit de dificil.

Arterita digitală, descrisă încă din 1927 de Gallavardin, prezintă şi azi multe necunoscute. Astfel, într-o lucrare recentă, Hieny şi colab., din 55 cazuri de arterite digitale, au stabilit etiologia doar la 26 (arteriosclerotică şi boală Bürger), la restul de 29 originea procesului rămînînd neelucidată. S-a observat că deseori arterita digitală nu se instalează în urma spasmelor prelungite din sindromul Raynaud, toate cauzele determinante ale acestui sindrom putînd duce şi la instalarea fenomenelor ocluzive arteriale.

Tromboza arterială sau arteriolară apare cel mai adesea la persoane în vîrstă, pînă atunci în aparenţă sănătoase sau la persoane tinere care prezintă o afecţiune generală cu caracter embolizant.

La bătrîni, tromboza arterială se instalează de cele mai multe ori pe un teren predispus, arteriosclerotic sau diabetic, pe care un traumatism local, o infecţie minoră sau intervenţia unor factori vasoconstrictori (frig, fumat, umiditate) sau generale (crioglobulinemie, modificări hematologice sau imunobiologice), pot favoriza instalarea unor tromboze arteriale situate la extremitatea distală a membrelor. Trombozele arteriale la nivelul extremităţilor distale pot să mai apară în cadrul colagenozelor majore (lupus eritematos acut diseminat, periarterită nodoasă, dermatomiozită, sclerodermie etc.), în unele afecţiuni sanguine (*policitemia vera*, leucemie, purpură tromboeritrocitară), în unele disglobulii (crioglobulinemii, macroglobulinemia Waldenström, mielomul multiplu), în infecţiile ricketssiene etc. În majoritatea cazurilor, tromboza arterială îmbracă haina ischemică distală cu evoluţie acută şi simptomatologie zgomotoasă, cu tendinţă la extensie şi agravare rapidă.

Embolia se întîlneşte în special la bolnavii suferinzi de o afecţiune generală emboligenă (stenoză mitrală cu fibrilaţie arterială, endocardită lentă bacteriană, miocardopatii cu formare de trombi intraatriali, infarct miocardic, ateromatoza aortei cu ateroame ulcerate, anevrisme de aortă, stări septicemice, boli infecţioase grave). În cazul emboliilor, evoluţia clinică îmbracă un caracter particular: în prima fază instalarea simptomatologiei clinice este brutală, zgomotoasă, cu apariţia unor dureri mari, eriteme, peteşii, echimoze, necroze şi ulceraţii, pentru ca, în faza a doua, boala să ia o evoluţie benignă datorită fragmentării şi lizării embolusului.

Spasmul vascular poate fi mai rar cauza imediată a leziunilor necrotice şi aproape întotdeauna este întîlnit în cadrul sindromului Raynaud. Spasmul se suprapune aproape de regulă şi fenomenelor arteritice, trombotice şi embolice,

Scanned with OKEN Scanner

agravînd simptomatologia acestora. Uneori, crizele spastice vasculare apar izolat, cu caracter unic sau repetat anarhic, cum ar fi în cazul feocromocitomului, în intoxicaţia ergotinică, în caz de intoleranţă la iod etc. În cazul crizelor repetate, tipice de sindrom Raynaud, la baza spasmului stau afecţiunile descrise la acest capitol.

Tratament

Tratamentul sindromului de ischemie distală al extremităţilor, instalat brutal şi cu simptomatologie zgomotoasă, trebuie instituit cît mai repede posibil.

Bolnavii sînt aşezaţi la pat, în camere moderat încălzite, fără curenţi de aer, fiind culcaţi, cu membrele afectate în poziţie de declivitate moderată. Se evită aplicaţii locale de căldură, aceasta crescînd metabolismul ţesuturilor şi accentuînd ischemia.

Dacă durerea este mare, se suprimă prin analgezice (Algocalmin, Mialgin etc.), asociate cu neuroplegice (Plegomazin, Diazepam), ştiind că spasmul este mult accentuat de durerea puternică.

Tratamentul cu vasodilatatoare se instituie cît mai curînd cu putinţă, fiind de preferat un amestec sub forma de „coctail vasodilatator". Se dau astfel agenţi blocanţi adrenergici (Tolazolin, Priscol, pînă la 30 ml/zi), agenţi miorelaxanţi (papaverină 0,08—0,12 g în 24 ore, Complamin, între 1500—3000 mg în 24 ore, histamină 1,5 mg, novocaină sol. 1%—10—20 ml), parasimpatomimetice (Vasoperif — 2—3 fiole/zi) etc. Toate aceste substanţe vasodilatatoare, asociate eventual cu analgezice sau neuroplegice, vor fi administrate de preferinţă în perfuzii. Dacă condiţiile locale permit şi există o experienţă în acest sens, este de preferat perfuzia intraarterială, la nivelul arterei femurale sau subclavie, în ritm lent de 15—20 pic./minut. Dacă nu se poate efectua perfuzia i. a. se poate face perfuzia i. v., în ritm de 20—25 pic./minut.

Se perfuzează astfel 3—4 flacoane în 24 de ore. După ameliorarea simptomatologiei, se poate trece la administrarea vasodilatatoarelor după schema obişnuită, ca în toate sindroamele de ischemie periferică progresivă.

Infiltraţiile plexurilor simpatice cu novocaină sînt, de asemenea, eficace. Se infiltrează plexul lombar sau cervical cu 20—30 ml sol. novocaină 1%, putîndu-se repeta de 2—3 ori pe zi.

Tratamentul anticoagulant este obligatoriu de la primele semne de tromboză sau embolie. Se administrează heparină i.v. cîte o fiolă de 5000 U.I. la 4 ore (6—8/24 ore).

Tratamentul trombolitic cu streptolizină sau alte substanţe cu acţiune asemănătoare nu este necesar decît în formele rapid extensive şi se aplică în servicii profilate.

Infiltratele cu novocaină, sol. 0,5% în jurul ganglionilor simpatici toracali II şi III, pot da uneori rezultate foarte bune. Efecte favorabile se pot obţine şi prin infiltraţii periarteriale subclaviculare. Se mai poate administra nitroglicerină, cîte o tabletă de ţinut sub limbă, la interval de 15—20'.

Scanned with OKEN Scanner

Cu toată eficienţa tratamentului descris, trebuie reţinut că un succes terapeutic valoros şi evitarea apariţiei complicaţiilor deosebit de neplăcute pentru bolnavi, nu pot fi realizate decît prin depistarea şi tratarea factorilor etiologici cauzali.

Dermita livedoidă şi gangrenoasă Nicolau

În anul 1925, Şt. Gh. Nicolau a publicat un studiu clinic şi experimental asupra unui accident grav postterapeutic apărut după injectarea intraarterială a bismutului, sindrom care de atunci îi poartă numele. Este în fond vorba de o ischemie acută datorită unei embolii, urmată de spasm şi tromboză, produse în urma introducerii, în mod eronat, a unei substanţe medicamentoase insolubile în lumenul arterial. S-au descris două forme clinice: dermita livedoidă şi gangrenoasă propriu-zisă şi sindromul livedoidoparalitic.

Dermita livedoidă şi gangrenoasă propriu-zisă este localizată, de obicei, în regiunea fesieră, locul de elecţie al injecţiilor i.m. Se manifestă clinic prin apariţia unei dureri subite, vii, imediat după injecţie, durere care iradiază în zonele din vecinătate, producînd bolnavului impotenţă funcţională şi stare de agitaţie. Tegumentele devin palide, anemice. Durerea se intensifică treptat, iar la cîteva ore zona afectată se tumefiază masiv şi se colorează în roşu-violaceu, cianotic, cu numeroase pete purpurice. Încet, se constituie un aspect livedoid sau marmorat, ce alternează cu plăci roşii-purpurice. În 24 de ore, se instalează aspectul clasic: placard roşu-rubiniu, de nuanţă purpurică în centru, cu margini bine delimitate, foarte neregulate, avînd la periferie un chenar cianotic reticulat sau marmorat, de tip „livedo racemosa". La unii bolnavi, totul se poate opri în acest stadiu, după care, lent, fenomenele clinice retrocedează. În alte cazuri, însă, după cîteva ore sau zile, apar placarde echimotice, flictene şi necroze ale tegumentului şi ţesuturilor hipodermice. Uneori, gangrena ia un aspect uscat, negricios în centru, fiind înlocuită spre periferie de flictene serosanguinolente, totul fiind înconjurat de un livedo purpuric. După 2—3 săptămîni, escara se elimină, lăsînd în loc o ulceraţie neregulată, cu fundul acoperit de ţesuturi sfacelate, care se epidermizează după 4—5 săptămîni. Leziunile se produc prin două mecanisme, acestea fiind de cele mai multe ori asociate: obliterarea embolică a reţelei arteriale musculocutanate prin medicamentul uleios şi endovascularita trombozantă şi necrotizantă, produsă prin iritaţia peretelui arterial de către substanţa injectată.

Sindromul livedoidoparalitic a fost semnalat în 1932 şi constă din asocierea complicaţiilor neurologice. Este vorba de tulburări senzoriale şi motorii ale membrului afectat: paralizie de nerv sciatic, deficit motor al grupului muscular anterior al coapsei, paraplegie flască cu tulburări sfincteriene, hipo- şi anestezia membrului, amiotrofia muşchilor coapsei, modificări ale reflexelor osteotendinoase etc. Leziunile neurologice apar prin două mecanisme: prin difuzarea embolică a substanţei în vasele nutritive ale nervilor şi lezarea lor în mod secundar şi prin spasm arterial intens şi persistent al arteriolelor sistemului nervos loco-regional.

Sindromul Nicolau a fost descris iniţial la bolnavii care făceau injecţii cu bismut şi era trecut printre accidentele medicaţiei antisifilitice. Observaţii

Scanned with OKEN Scanner

recente l-au reactualizat însă prin faptul că s-au descris numeroase cazuri după injecţii cu penicilină retard în suspensie uleioasă, sau în formă microcristalină. În ultima vreme, se insistă asupra apariţiei sindromului şi după injectarea penicilinei cristaline, în special la copii (Stiehl şi colab., Lorenz şi Gottschalk). Sindromul Nicolau postpenicilinic pare să aibă o simptomatologie mai bogată decît cel bismutic. La semnele clasic descrise se mai adaugă: leucocitoză, tromboza arteriovenoasă a membrului inferior. S-a descris şi un caz mortal după penicilină, cu necroză parţială a rinichiului, cu tromboza membrelor inferioare cu trombi formaţi din cristale de penicilină (Stiehl şi colab.).

Tratamentul trebuie instituit de extremă urgenţă. Se efectuează infiltraţii lombare cu novocaină sol. 0,5—1% în cantitate mare (50—100 ml), cît mai precoce şi repetate de mai multe ori în prima zi şi în zilele următoare.

În acelaşi timp, se practică infiltraţii locale cu novocaină, în aceeaşi concentraţie şi cantităţi, cuprinzînd toată zona perilezională. Acestea vor fi repetate şi în zilele următoare. Vasodilatatoarele se aplică, de asemenea, de la primele simptome: papaverină (0,08—0,12 g, adică 2—3 fiole în 24 de ore), Complamin (1500—3000 mg), Tolazolin (3—4 fiole) în soluţie glucozată, perfuzie lentă de 20—25 picături pe minut, doza din 24 de ore fiind împărţită pentru 2—3 perfuzii. Este de preferat amestecul de vasodilatatoare.

Corticoterapia în doze medii este foarte utilă. În cazul în care simptomatologia este alarmantă, se începe prin hidrocortizon hemisuccinat i.v. 100—200 mg/24 de ore, trecînd după aceea la corticoizii obişnuiţi în doză de 40 mg/24 de ore. În funcţie de evoluţia cazului se reduce treptat doza şi se suspendă în momentul în care durerile au încetat şi procesul s-a oprit din evoluţie.

Analgezicele sînt de asemenea necesare, mai ales în asociaţie cu neuroplegicele (Levomepromazin). Antihistaminicele, în special cele injectabile, pot fi utilizate.

În momentul în care a apărut gangrena, se vor face irigaţii cu soluţii antiseptice: acid boric 2%, cloramină 1—2%, rivanol 1—2‰. Se mai pot aplica pomezi cu antibiotice, mai ales atunci cînd examenele bacteriologice semnalează apariţia unei flore microbiene. După eliminarea ţesuturilor necrotizate rămîne o ulceraţie cronică, care va fi tratată ca orice ulcer cronic cutanat.

Angiodermita necrotică arteriosclerotică

Este o necroză cutanată produsă prin tromboza unei artere, apărută pe fondul unei arterioscleroze generalizate. Cu toate că din punct de vedere clinic angiodermita necrotică are o evoluţie îndelungată, modul de apariţie şi de instalare a leziunilor tegumentare este de cele mai multe ori brutal, prin apariţia unor dureri foarte mari, neobişnuite, în zona afectată, urmate de instalarea leziunilor cutanate de aspect neobişnuit. Boala este în fond un infarct cutanat şi modul de instalare poate, cel puţin în unele cazuri, să se asemene cu cel al altor infarcte viscerale.

Aspectul clinic al leziunii este evocator. În plin tegument sănătos apare o durere bruscă, însoţită la scurt timp de formarea unui placard eritematoviolaceu, de aspect reticulat, pe care apare o necroză tegumentară sub forma

Scanned with OKEN Scanner

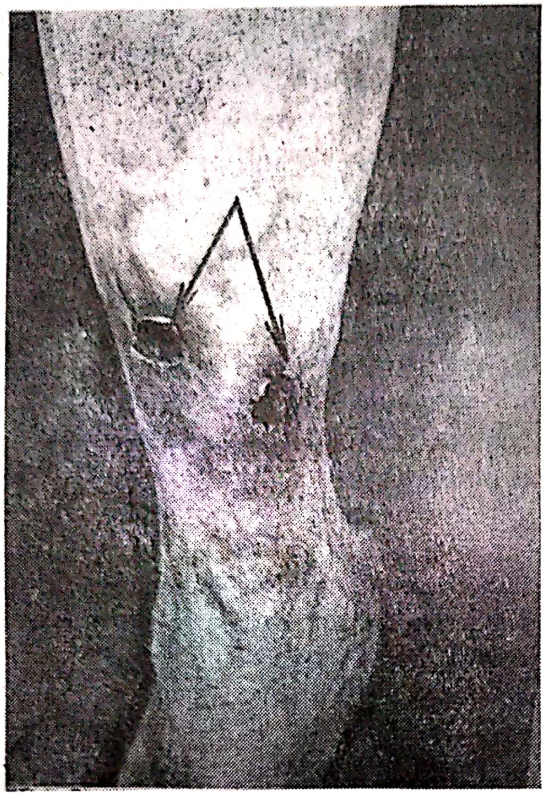


Fig. 32 — *Angiodermită necrotică arteriosclerotică.*

unei cruste negre, uscată, aderentă, dură, retractilă, care se întinde progresiv (fig. 32). Pe măsură ce se instalează necroza, durerea se exacerbează, devine uneori atroce şi imobilizează bolnavul. Se exacerbează la cea mai mică atingere, uneori chiar la curenţi de aer. Nu cedează la analgezicele obişnuite şi nu este influenţată de sedative sau neuroleptice. Se localizează în special la nivelul gambelor, în treimea medie sau superioară, pe părţile anterioare sau posterioare. Poate interesa însă orice zonă a suprafeţei cutanate. Se însoţeşte şi de alte manifestări ale arteriosclerozei: hipertensiune arterială, cardiopatii ischemice, accidente vasculare cerebrale, boala Parkinson etc.

Tratamentul de urgenţă este asemănător celui aplicat în celelalte ischemii acute.

Vascularite alergice

Unele dintre vascularitele alergice pot căpăta, în unele forme clinice sau stadii evolutive, un aspect clinic alarmant necesitînd asistenţa medicală de urgenţă. Aici intră: eritemul nodos febril, unele forme de vascularite superficiale polimorfe şi unele forme de vascularite sistemice cutaneoviscerale.

Eritemul nodos febril. Este un sindrom de origine imunoalergică, manifestat prin apariţia unor infiltrate nodulare de tip inflamator dispuse dermohipodermic, cu localizare în special la nivelul gambelor. Uneori, în special la copii şi tineri, încă din faza prodromală se manifestă ca o boală infecţioasă cu: febră 39—40°, mialgii, artralgii, astenie, inapetenţă, transpiraţii, simptome ce pot dura 2—3 zile. După această perioadă, în unele cazuri, odată cu agravarea simptomatologiei prodromale, se instalează erupţia cutanată sub forma unor nodozităţi dermohipodermice, de mărimea unei alune pînă la o nucă, proeminente, roşii-violacee, dureroase spontan şi mai ales la palpare. Se însoţesc uneori de impotenţă funcţională parţială a membrelor inferioare. Numărul leziunilor este variabil, de la cîteva la mai multe zeci. Se localizează de predilecţie pe partea anterioară a gambelor, mai rar la nivelul coapselor şi pe fese. Un element durează 10—12 zile, după care, în mod spontan, se resoarbe, lăsînd o pată de aspect echimotic (dermită combustiformă), care la rîndul ei se resoarbe după cîteva zile. Boala evoluează în puseuri repetate, cam 2—3 săptămîni, după care se stinge în mod spontan într-un interval de 3—8 săptămîni. Cu toate că boala necesită tratament de urgenţă, trebuie ca din primele ore de la internare, cu mijloacele de care dispunem, să ne orientăm asupra etiologiei posibile: tuberculoasă, streptococică sau medicamentoasă. Pentru originea

Scanned with OKEN Scanner

tuberculoasă, pledează: vîrsta tînără, prezenţa keratitei flictenulare şi a factorilor de contaminare în mediu, virajul IDR la tuberculină, modificări radiologice pulmonare, prezenţa B.K. în spută etc.

Pentru natura streptococică, pledează aspectul infecţios general ceva mai accentuat, aspectul mai inflamator al leziunilor cutanate, coexistenţa cu unele plăci sau placarde dermohipodermice subacute sau chiar de erizipel şi limfangită, descuamaţia periferică a leziunilor „în guleraş", prezenţa unei infecţii acute sau subacute faringoamigdaliene sau izolarea de streptococ beta-hemolitic din focare infecţioase, precum şi răspunsul prompt la tratamentul cu penicilină.

Eritemul nodos medicamentos apare în special după administrarea de sulfamide, derivaţi ai butazolidinei, piramidonului, dar şi după alte multe medicamente. După o administrare de 3—10 zile, bolnavul face brusc o ascensiune febrilă, însoţită de artralgii, mialgii şi erupţie nodulară dermohipodermică. Pentru depistarea eritemului nodos medicamentos, rolul principal îl are anamneza atent efectuată.

În afară de aceste forme oarecum obişnuite de eritem nodos, s-a observat că el poate apărea uneori în cursul evoluţiei unor boli infecţioase: septicemie, meningite, febră tifoidă, gripă, sifilis secundar, malarie, parazitoze intestinale, boli de colagen cu evoluţie gravă etc.

Tratamentul va fi aplicat cît mai curînd cu putinţă (în funcţie de depistarea cauzei): antituberculos în cele bacilare, cu penicilină în cele streptococice, cu antihistaminice şi corticoterapie în cele medicamentoase sau ale bolii de bază în cele infecţioase. Dacă nu avem certitudinea originii erupţiei, se instituie numai un tratament simptomatic: antitermice şi analgezice (piramidon, aspirină, Algocalmin etc.), de preferat un coctail cu doze mici din fiecare. Medicamentele antiinflamatorii (Fenilbutazonă, Indometacin, Tomanol, Brufen) sînt, de asemenea, deosebit de utile. În toate cazurile unde administrăm antitermice, analgezice şi antiinflamatorii este necesară o anamneză amănunţită pentru a nu introduce un eventual medicament declanşator.

Foarte folositor este tratamentul antiflogistic local: comprese reci cu soluţie Burow, schimbate din oră în oră. Pe leziuni mai pot fi aplicate unguente cu fenilbutazonă, pomada Lasonil etc. După atenuarea fenomenelor acute, se trece la tratamentul etiologic, în funcţie de factorul depistat.

Uneori, eritemul nodos febril poate fi confundat cu o altă afecţiune caracterizată prin noduli dermohipodermici şi febră, şi anume cu paniculita nodulară recidivantă febrilă sau boala Weber-Christian, care însă nu este o vascularită, ci o paniculită.

Vascularitele superficiale polimorfe. Sînt manifestări cutanate de origină imunoalergică, la care procesul antigen-anticorp are loc la nivelul peretelui vaselor situate în dermul superficial, şi care se manifestă clinic prin leziuni diverse: maculopapule, purpură, noduli mici, leziuni veziculobuloase, leziuni necrotice. La multe cazuri, erupţia se instalează brutal, cu alterarea stării generale: febră, cefalee, artralgii, curbatură şi apariţie de leziuni deseminate, polimorfe, ce alarmează pe bolnavi, necesitînd asistenţa medicală imediată.

Dintre vascularitele superficiale, probleme de urgenţă pune *sindromul (trisindromul) Gougerot*. Se caracterizează prin trei categorii de leziuni: noduli dermici de dimensiuni mici, leziuni purpurice şi leziuni eritematopapuloase în

Scanned with OKEN Scanner

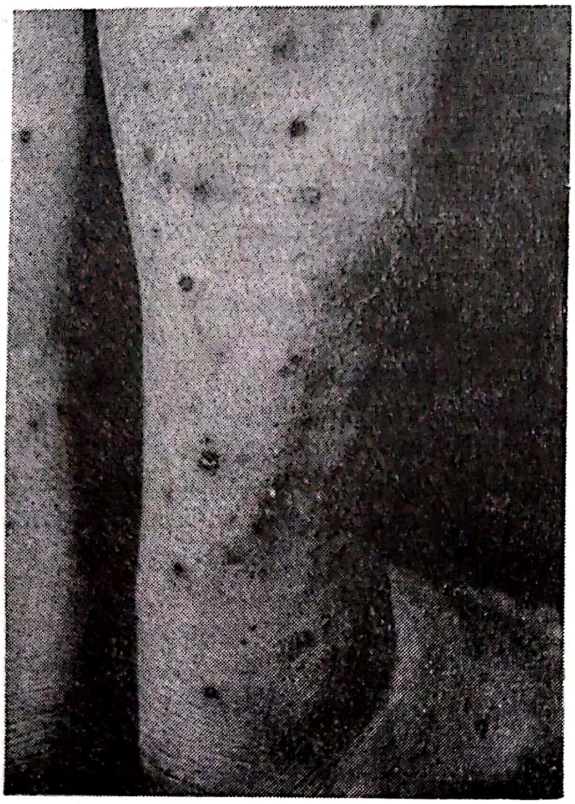


Fig. 33 — *Arteriolite alergice papulonecrotice Ruiter.*

cocardă de tipul eritemului polimorf. Uneori, celor trei simptome se adaugă şi bule (tetrasindrom) sau necroze tegumentare (pentasindrom). Leziunile apar mai ales pe membrele inferioare, dar de cele mai multe ori sînt interesate şi alte teritorii. Evoluează în puseuri succesive, foarte capricioase, cu tendinţă la recidivă. Dintre variantele sindromului Gougerot cele mai importante sînt:

— arteriolita alergică Ruiter, la care, pe lîngă elementele eritematopapuloase apar leziuni papulohemoragice şi papulonecrotice diseminate (fig. 33);

— angeita alergoidă diseminată Roskam, la care, pe lîngă purpură predomină elemente eritematopapulonodulare;

— alergidele nodulare necrotizante Werner-Werther-Duemling, la care elementele nodulare-hemoragice au o evoluţie spre nevroză.

La toate aceste forme găsim o evoluţie mai acută, cu leziuni extensive şi, de cele mai multe ori, cu fenomene generale accentuate: febră, transpiraţie, curbatură, hipotensiune, astenie etc.

Din punct de vedere etiologic, doi factori etiologici joacă roluri principale în aceste sindroame: focarele infecţioase microbiene şi alergia medicamentoasă. Foarte rar, mai pot participa antigeni alimentari sau de mediu.

Tratamentul formelor cu simptomatologie zgomotoasă trebuie orientat după factorul cauzal. În cele de natură infecţioasă, se instituie antibioterapia asociată cu corticosteroizi în doze moderate; la cele de origine medicamentoasă-alergică, se administrează corticoterapie şi antihistaminice.

În toate cazurile, medicaţia capilarotrofică (Rutin, Ascorutin, Vitamină C, tonice venoase etc.) este deosebit de utilă. Tratamentul antiflogistic local, prin comprese reci, calmează mult erupţia. În cazul ulceraţiilor necrotice, trebuie aplicată dezinfecţie locală.

Vascularitele sistemice sau cutaneoviscerale. *Periarterita nodoasă* (*boala Küssmaul-Maier*). Este cea mai importantă angeită sistemică, interesînd majoritatea organelor şi sistemelor, cu o simptomatologie, debit şi evoluţie dintre cele mai diverse. Forma febrilă, de tip infecţios, evoluează asociată cu leziuni cutanate.

Manifestările generale preced şi însoţesc simptomatologia viscerală. Constau în stare febrilă variabilă de la un caz la altul, capricioasă, luînd adesea un caracter ondulant, apoi transpiraţii abundente, în special nocturne, cu pali-

Scanned with OKEN Scanner

ditatea tegumentelor (marasmul clorotic al lui Küssmaul şi Maier), scădere importantă în greutate, inapetenţă, astenie fizică şi psihică etc.

Manifestările cutanate sînt foarte polimorfe, necaracteristice bolii, cele mai frecvente fiind nodulii. Au mărimi diferite, de la aceea a unei papule la dimensiunile unei nuci, uneori proeminenţi, alteori se palpează în grosimea pielii. Au o coloraţie roşie-violacee, sînt duri şi dureroşi. Se pot resorbi spontan, dar de cele mai multe ori lasă mici noduli reziduali în grosimea tegumentului. În unele cazuri, nodulii se necrotizează dînd naştere la ulceraţii crateriforme, cu fondul acoperit de resturi ţesutulare sfacelate. Concomitent pot apărea sufuziuni hemoragice, erupţii papulonecrotice sau leziuni buloase-erozive. Nodulii au localizare de obicei pe membre, dar pot fi întîlniţi pe orice zonă tegumentară. Livedoul inflamator este frecvent întîlnit, fiind o manifestare caracteristică periarteritei nodoase. Apare ca o reţea roşie-violacee formată din treneuri proeminente, ce iau aspectul reticulat de „coarne de cerb".

Edeme segmentare, fugace, roşii, calde, dureroase şi recidivante pot fi uneori întîlnite.

Celelalte leziuni tegumentare sînt mai puţin evocatoare: purpura peteşială sau echimotică cu flictene hemoragice şi necroză, gangrene cu contur geografic pe fond livedoid sau pe noduli, sindrom acroasfixic de tipul fenomenului Raynaud, însoţit uneori de gangrene uscate digitale, erupţii de tipul eritemului polimorf etc.

Se pot întîlni şi leziuni ale mucoasei bucale, faringiene, genitale: eroziuni, flictene, ulceraţii, angine ulceronecrotice etc.

La simptomatologia descrisă, se pot asocia şi unele manifestări viscerale: vasculare (hipertensiune arterială, prezentă la 60% din cazuri), nervoase (nevrite, polinevrite, polineuromiozite, hemiplegii, crize coreice etc.), oculare (hemoragii retiniene, edem papilar, exsudat retinian), renale (albuminemie, hematurie, cilindrurie, asociate la fenomene de azotemie, nefropatii glomerulare sau nefrangioscleroză), cardiace (tahicardii, pericardite, miocardopatii ischemice, insuficienţa cardiacă), digestive (vărsături, diaree mucosanguinolente, crize de abdomen acut) etc.

Dintre probele de laborator de o deosebită valoare este V.S.H. crescută, hiperleucocitoza cu neutrofile şi eozinofilie (prezente la 25% din cazuri), hipergammaglobulinemia.

Diagnosticul de certitudine se pune pe examenul histopatologic.

Tratamentul constă în administrarea de corticoizi, în asociere cu antipiretice, antiinflamatorii şi vasodilatatoare.

Alte vascularite sistemice, considerate de unii autori drept variante ale periarteritei nodoase, de alţii ca entităţi morbide de sine stătătoare sînt:

— *Granulomatoza patergică Wegener*, la care fenomenele de vascularită superficială (asemănătoare celor din periarterita nodoasă), se asociază cu leziuni necrotice ale plămînilor şi căilor respiratorii superioare şi apoi cu glomerulonefrită şi azotemie letală.

— *Granulomatoza alergică Churg şi Strauss* cu leziuni cutanate de vascularită, dar asociate cu febră mare, stare generală alterată, infiltrate pulmonare granulomatoase bogate în eozinofile şi leziuni cardiovasculare şi nervoase.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 34 — *Panangeită necrotizantă Zeek.*

— *Panangeita necrotizantă Zeek* în care fenomenelor cutanate polimorfe li se asociază un tablou clinic grav: febră, curbatură, insuficienţă hepatică, renală, pulmonară sau cardiacă (fig. 34).

Papuloza atrofiantă malignă Degos. Este o variantă a vascularitelor sistemice cutaneoviscerale. Debutează de cele mai multe ori cu fenomene pur cutanate, manifestate sub forma unor papule roşii, de 3—5 mm, rotunde sau hemisferice, de aspect edematos, diseminate. În cîteva zile se ombilichează şi centrul devine alb-porţelaniu. Depresiunea centrală se extinde ca o peliculă uscată, leziunea luînd un aspect liniar sau de patrulater, fără a depăşi însă diametrul de 10 mm. Periferia rămîne uşor proeminentă, roşie vie, uneori telangiectazică. Lasă o cicatrice de tip varioliform.

După o evoluţie lentă de săptămîni sau luni, apar fenomene generale: febră (38—40°), transpiraţii, curbatură, alterarea rapidă a stării generale la care se adaugă cu brutalitate fenomene abdominale, dureri întinse, vărsături, contractură abdominală, stare de colaps. Moartea poate surveni în cîteva zile.

Tratamentele încercate nu au dat satisfacţie.

Afecţiuni de origine capilară

Capilaritele necrotice

Sînt afecţiuni de ordin imunoalergic sau infecţios, în care procesul patogenic se petrece la nivelul vaselor capilare tegumentare.

Manifestările se instalează de multe ori brutal, cu fenomene generale de tip acut: febră, uneori frison, stare generală alterată, dureri vii la nivelul zonelor afectate, însoţite uneori de senzaţie de arsură. În scurt timp, se instalează leziunile cutanate, la început ca nişte plăci roşii livedoide înconjurate de leziuni purpurice sau echimotice (fig. 35), dar care rapid se acoperă de escare negre, uscate sau de bule flasce, hemoragice, sub care tegumentul se necrotizează. În felul acesta se instalează o gangrenă cutanată a cărei principală caracteristică este superficialitatea ulceraţiilor, cu tendinţă la epidermizare rapidă. Leziunile necrotice sînt de obicei multiple, au dimensiuni variabile,

Scanned with OKEN Scanner

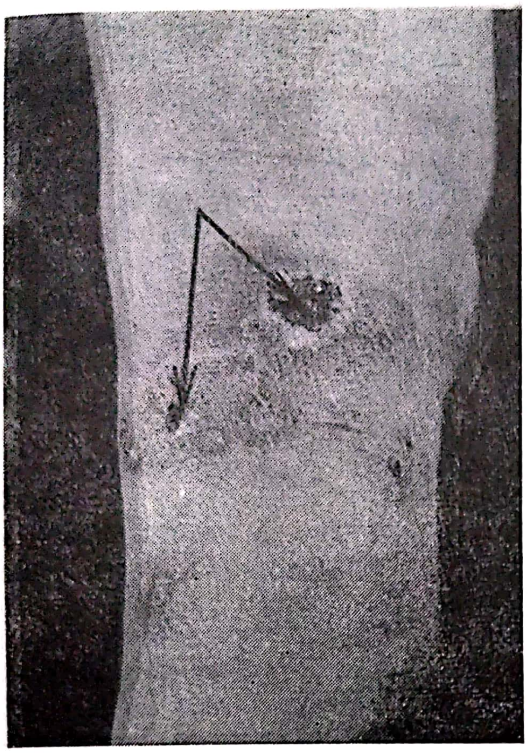


Fig. 35 — *Capilarite necrotice.*

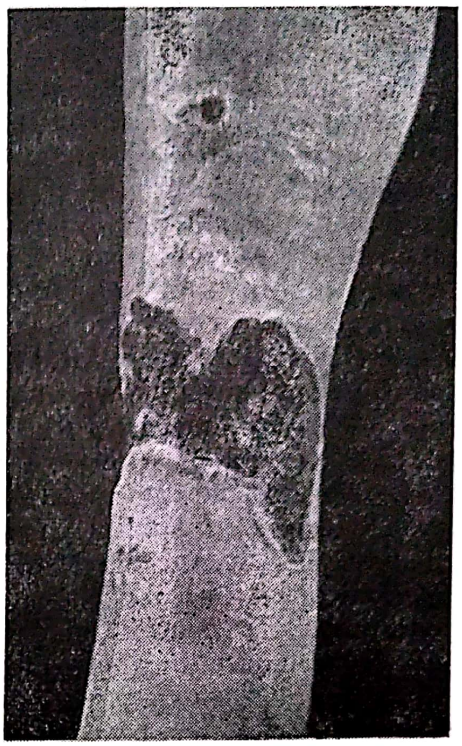


Fig. 36 — *Gangrenă în plăci superficiale.*

de la un bob de linte pînă la un pod de palmă, placardele mari fiind formate din confluenţa celor mici. Indiferent de mărime, ulceraţiile au margini neregulate, policiclice, cu tendinţă la evoluţie excentrică şi confluare. În jurul plăcilor necrotice, se găsesc numeroase elemente de purpură peteşială, care uneori au tendinţa de a conflua şi ele în mici plăci. Leziunile apar de regulă pe membrele inferioare, dar s-a observat prezenţa lor pe oricare zonă a suprafeţei cutanate. În unele cazuri, după liniştirea fenomenelor acute, rămîne o ulceraţie întinsă, descrisă de autorii francezi sub numele de „gangrenă în plăci superficiale" (fig. 36).

Boala apare, de obicei, la persoane tinere, de cele mai multe ori în plină sănătate. Are tendinţă la recidive.

Capilaritele necrotice sînt determinate de o multitudine de factori cauzali, în funcţie de aceştia descriindu-se mai multe forme clinice:

— *Capilaritele necrotice microbiene* apar, de obicei, în stări septicemice. Erupţia cutanată este precedată de fenomene infecţioase grave: febră (40—41°), frison, stare de şoc septic, precum şi de alte simptome viscerale, specifice fiecărei infecţii.

Leziunile cutanate au particularitatea că în scurt timp crusta neagră, gangrenoasă, se lichefiază în centru, lăsînd o ulceraţie acoperită de secreţii purulente cu miros putrid. În jurul leziunii se formează un placard de dermohipodermită subacută cu plăci şi treneuri limfangitice. De cele mai multe ori se constată şi o adenopatie loco-regională acută, de tip inflamator.

Scanned with OKEN Scanner

— *Capilaritele necrotice rickettsiene* prezintă fenomene infecţioase mai puţin brutale. Febra este mai moderată, de multe ori întîlnindu-se doar stări subfebrile, iar leziunile nu mai au o topografie predominent pe membrele inferioare, putînd fi întîlnite într-un procentaj aproape egal şi pe celelalte regiuni cutanate. Necroza tegumentară, instalată de obicei destul de repede, este precedată de dureri vii, eriteme şi cianoză, pe care se formează bule sanguinolente înconjurate de pete purpurice. Pe fondul acestor bule, se dezvoltă necroza cutanată. Nu apare puroi în leziune, nici mirosul putrid; culturile din leziuni rămîn sterile. Diagnosticul se orientează pe apariţia cazurilor la persoane tinere ce vin din zone endemice, ca şi pe pozitivitatea microaglutinărilor pentru rickettsii. Răspunsul la tratamentul cu tetracicline, în special la cele administrate pe cale i.v., este de asemenea semnificativ.

— *Capilaritele necrotice alergice* apar în absenţa simptomelor infecţioase, de cele mai multe ori la persoane cu un trecut alergic şi care efectuau un tratament medicamentos pentru o afecţiune oarecare, fiind vorba de o sensibilizare medicamentoasă. În alte cazuri însă, natura erupţiei este infecto-alergică, punctul de plecare fiind un focar de infecţie, cel mai adesea streptococic. Boala are un caracter subacut, cu o simptomatologie moderată, cu o erupţie cutanată preponderent purpurică, cu localizare aproape în exclusivitate la nivelul membrelor inferioare. Necroza ia cel mai frecvent un aspect uscat, dur, cu lichefiere centrală destul de tardivă, cu culturi sterile din leziuni, cu hemocultură de asemenea negativă. Testele cutanate la antigenii incriminaţi pot fi pozitive, ca şi explorările imuno-alergice *in vitro*. Întreruperea medicaţiei alergizante sau suprimarea focarului infecţios sînt, de obicei, urmate de stingerea treptată a erupţiei cutanate.

Capilarite necrotice secundare. Într-un mare număr de afecţiuni, la care, într-un anumit moment al evoluţiei sînt interesate şi vasele capilare, pot apărea fenomene clinice de capilarită necrotică. Întîlnim astfel de aspecte în: purpurele acute, în crioglobulinemii, macroglobulinemii, în bolile de colagen, poliglobulii, leucemii, trombopatii etc.

Tratamentul de urgenţă al capilaritelor necrotice vizează doi factori: jugularea proceselor imunoalergice de la nivelul vaselor prin administrare de corticosteroizi şi suprimarea factorilor etiologici declanşatori printr-un tratament adecvat fiecărui caz. Medicaţia capilarotrofică şi tonică vasculară, la fel ca cea antihistaminică şi desensibilizantă, constituie factori terapeutici adjuvanţi valoroşi.

Bibliografie

BARRIERE H., MOIGNTEAU C. — *Bull. fr. Derm. Syph.*, 1970, 77, 4, 54.
BAZEX A., SALVADORI R., LABARICH R. — *Bull. fr. Derm. Syph.*, 1963, 70, 617.
BRONET J. O. — *Gaz. Méd. Fr.*, 1972, 36, 6589.
BAILY C. — *Presse Méd.*, 1961, 69, 7, 30.
BUCUR GH. — *Derm. Ven.*, 1974, 5.
CAILLE J. C. — *L'Omnipraticien franç.*, 1967, 8, 620.
CĂPUŞAN I. — *Derm. Ven.*, 1975, 5, 383.
COLOMB A., RONHANI A. — *Bull. Soc. fr. Derm. Syph.*, 1963, 70, 4, 581.
COLOMB A., VITTORI F. — *Ann. fr. Derm. Syph.*, 1974, 101, 1, 15.
CONU A., MATEESCU D., WOLKONSKY AL. — Consf. USSM, Derm., Iaşi, 1972

Scanned with OKEN Scanner

CONU A., IOSIF S. — *Derm. Ven.*, 1972, 3, 219.
CONU A. — Dermato-Venerologie, Ed. Did. şi Ped. Buc., ed. II, 1972.
CONU A. — *Derm. Vener.*, 1974, 5, 391.
DRIANNO C. J. — *Bull. fr. Derm. Syph.*, 1970, 77, 4, 543.
DUMITRIU R., POROJAN I., BUCUR GH. — *Derm. Vener.*, 1972, 5, 415.
DUMITRIU R., POROJAN I., BUCUR GH. — *Derm. Vener.*, 1971, 4, 299.
DUBOIS L. E. — Lupus erythematosus. Ed. Me Gram Hill, 1966.
ENFIGER H. — *Mediz. Welt.*, 1964, 12, 610.
FIJCHER D. A., KÜSTNER L. R. — *Arch. Derm. (Chicago)*, 1971, 104, 5, 813.
GERSON L., MERLEN F. J. — Angeiologie, Ed. Doin, Paris, 1955.
GHIŢESCU T. — Vasculopatii periferice, Ed. Med., Bucureşti, 1968.
HURIEZ CL. şi colab. — *Bull. Soc. fr. Derm. Syph.*, 1963, 70, 4, 557.
KONTS H. A., WASSERMANN J. A. — *Circulation*, 1969, 39, 259.
KIMENY P. L. — *J. Am. Med. Ass.*, 1960, 172, 3, 229.
KOSTOLEK M. şi colab. — *Dermat. Monatschrift*, 1969, 195.
LANGERON P. şi colab. — *Angeiologie*, 1970, 28, 1, 31.
LINKE H. — *Münch. Mediz. Woch.*, 1967, 109, 26, 861.
MARTINET D. J. — Traitement des maladies veineuses des membres inferieurs. Ed. Doin, Paris, 1965.
MARTINET D. J. — *Rev. du Prat.*, 1971, 13, 2065.
MERLEN I. J. — *Gaz. Méd. France*, 1971, 78, 20, 3437.
MICHEL J. P., CRETIN F. — *Bull. fr. Derm. Syph.*, 1963, 70, 597.
NICOLAU ST. GH., BĂDĂNOIU AL. — *Hautarzt*, 1964, 1, 21.
POP D. POPA IOAN — Patologia sistemului cav inferior, Ed. Medicală, Bucureşti, 1973.
RETTORI R., DI MARIA S. — *Memoires de l'Academie de Chirurgie*, 1969, 16, 504.
ROUTTIER G. — *Angeiologie*, 1970, 22, 1, 31.
SAMTER M. — Immunological Diseases, Ed. Churchill, 1965.
SPIER W. H. — *Deutsch. Med. Woch.*, 1965, 40, 1790.
TAKATS G., FOWLER F. S. — *J. Am. Med. Ass.*, 1962, 179, 1, 1.
TÉMIME P. şi colab. — *Bull. fr. Derm. Syph.*, 1963, 70, 609.
TOURNAY R., CAILLE P. F. — *Rev. du Prat.*, 1971, 13, 2105.
VERBIRCH VAN DER ZWAN N. — *Dermatologica (Basel)*, 1971, 143, 4, 243.
VELAYOS ED. şi colab. — *Am. Journ. Med. Sci.*, 1971, 202, 6, 347.
VITTORI F. — Teză, Lyon, 1972.
WORINGER FR. — *Bull. fr. Derm. Syph.*, 1973, 70, 4, 549.

Scanned with OKEN Scanner

Sindroame purpurice

Date generale

Purpura este rezultatul perturbării hemostazei în sectorul microcirculaţiei cutanate sau cutaneomucoase.

Procesele prin care organismul asigură hemostaza sînt în prezent cunoscute, dar ordinea exactă în care acestea intervin şi contribuţia fiecăruia nu au putut fi încă precizate.

Principalele stadii ale hemostazei sînt:

— ruptura peretelui vascular;

— vasoconstricţia (contracţia musculaturii netede din peretele vasului lezat şi a celor vecine, reacţie determinată de traumatism şi menţinută prin acţiunea serotoninei trombocitare);

— adeziunea trombocitelor la endoteliul vascular;

— agregarea trombocitelor, care duce la formarea unui tromb alb cu rol important în oprirea hemoragiei;

— creşterea presiunii extravasculare, mai importantă în vasele de la nivelul maselor musculare şi care este minimă la nivelul tegumentului şi mucoaselor;

— activitatea tromboplastică, care apare la nivelul ţesutului lezat şi care iniţiază transformarea protrombinei în trombină, care acţionează asupra fibrinogenului, iniţiind coagularea intravasculară;

— coagularea intravasculară;

— retracţia cheagului, organizarea sa şi retunelizarea vasului;

— fibrinoliza cheagului sub acţiunea enzimelor fibrinolitice.

Aceste faze realizează o hemostază definitivă care asigură vindecarea completă a leziunii peretelui vascular.

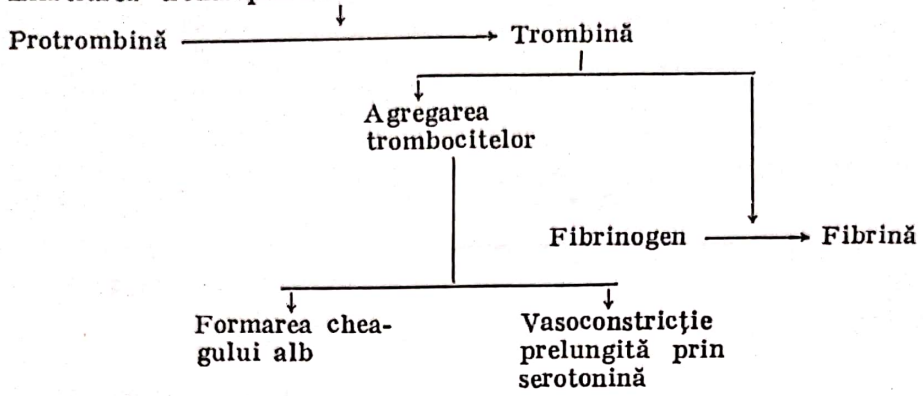
Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1

Fazele cronologice ale hemostazei după lezarea unui vas sanguin

Hemostaza temporară

1) Vasoconstricţie temporară (încetinirea circulaţiei sîngelui la locul leziunii)
2) Eliberarea tromboplastinei tisulare



3) Retracţia cheagului şi liza parţială

Hemostaza definitivă

4) Organizarea cheagului
5) Retunelizarea vasului şi recăptuşirea peretelui cu celule endoteliale

Coagularea intravasculară a sîngelui se desfăşoară în 3 stadii principale:

1) Formarea tromboplastinei din sînge.

2) Formarea trombinei.

3) Formarea fibrinogenului.

În acest mecanism complex al coagulării intervin numeroşi factori sanguini şi factori extrinseci tisulari:

Fibrinogenul — factorul I

Protrombina — factorul II

Tromboplastina tisulară — factorul III

Ionul calciu — factorul IV

Factorul labil — factorul V — proaccelerina — globulina acceleratoare

Factorul stabil — factorul VII — proconvertina-convertina — acceleratorul protrombinei

Globulina antihemofilică (GAH) — factorul VIII — factorul (globulină) antihemofilic A

Componentul tromboplastinic al plasmei (CTP) — factorul IX — factorul (globulină) antihemofilic B

Antecedentul tromboplastinic al plasmei (ATP) — factorul X — factorul (globulina) antihemofilic C

Tromboplastina plasmatică (sanguină) — protrombinaza — enzima care transformă protrombina

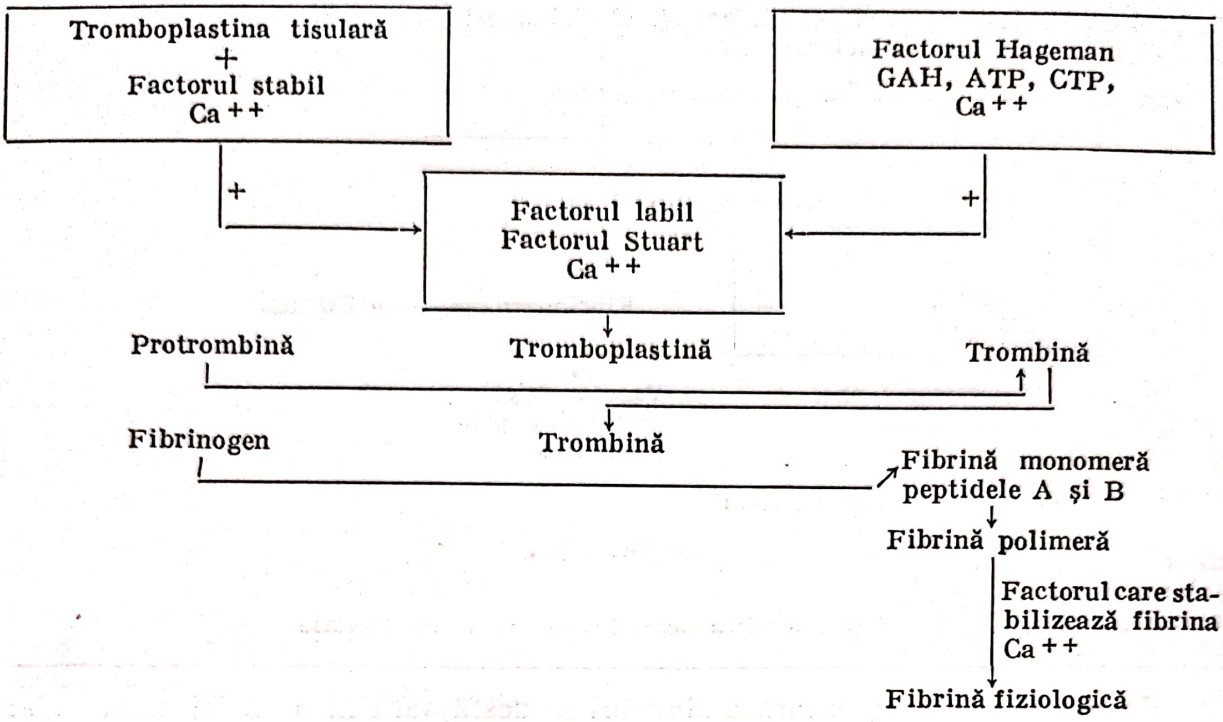
Produsul I — tromboplastina completă

Produsul II — tromboplastina incompletă

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2

Schema integrală a procesului de coagulare a sîngelui



Cînd una sau mai multe etape ale mecanismului hemostazic sînt deficitare, apare un sindrom hemoragic. Acesta poate surveni prin: deficit vascular; deficienţa numerică sau calitativă a trombocitelor; deficienţa unuia sau mai multor factori ai coagulării; prezenţa în circulaţie a anticoagulanţilor; printr-o activitate fibrinolitică excesivă.

Trebuie remarcat că numai rareori sindroamele hemoragice sînt rezultatul insuficienţei unui singur factor, de cele mai multe ori deficitul fiind complex.

În apariţia unei purpure, factorul decisiv rezidă în calitatea biologică a peretelui vascular. Atît timp cît nu are loc o degradare structurală şi funcţională a peretelui, plachetele pot fi îndepărtate în mod experimental din sînge, fără manifestări clinice de purpură (Bedson, 1924) şi, în mod similar, sîngele poate fi făcut incoagulabil cu dicumarol sau heparină, fără să survină extravazări hematice (Bingham, 1941, Spaet, 1952). În acelaşi sens, s-a constatat că defibrinarea cu o fracţiune din veninul viperei *Agkistrodon rhodostoma* nu este însoţită de sîngerări (Bell, Pitnay, Goodwin, 1968). Tulburarea izolată a unui singur mecanism hemostatic este compensată de organism prin creşterea activităţii celorlalţi factori. În purpurele acute, există de regulă şi un defect capilar, alături de trombocitopenie sau alt deficit hemostatic.

Un sindrom purpuric poate constitui din momentul debutului sau poate deveni pe parcurs o urgenţă medicală în următoarele condiţii:

1) Dacă erupţia hemoragică cutanată este profuză, cuprinzînd suprafeţe întinse ale tegumentului.

2) Dacă sîngerarea cutanată se asociază cu sîngerări ale mucoaselor — epistaxis, hematemeză, melenă, metroragii etc., manifestare cunoscută sub denumirea de „purpură hemoragică".

3) Dacă manifestările hemoragice cutanate se prelungesc mult timp.

În aceste situaţii, masa sîngelui circulant se reduce, numărul hematiilor scade, ca urmare a plasmexodiei şi extravazării eritrocitare din sistemul capilar. Scăderea volemiei şi anoxia tisulară consecutivă declanşează reacţii de compensare (vasoconstricţie, tahicardie, splenocontracţie etc.), care vor contracara pînă la un punct efectele hemoragice, dar care, la rîndul lor, pot avea repercusiuni fiziopatologice şi clinice mai mult sau mai puţin grave, în funcţie de intensitatea lor şi de starea anterioară a bolnavului.

Purpura mai poate constitui o urgenţă care impune precizarea cît mai rapidă a diagnosticului şi instituirea unui tratament corespunzător, atunci cînd reprezintă simptomul de debut al unei boli de sistem: leucoză acută, reticuloză, lupoeritematoviscerită etc.

Forme clinice

Dintre purpurele acute cu simptomatologie severă, ce pot constitui urgenţe medicale, ne vom ocupa în primul rînd de cele capilare sau mixte, de natură alergică şi infecţioasă.

Purpura vasculară anafilactoidă acută (Henoch-Schönlein) este o boală generală, a cărei tulburare de bază este constituită de o vasculită difuză a vaselor mici, de natură hiperimună. Perturbările determinate de aceasta duc la apariţia unui tablou clinic complex, caracterizat prin purpură, artralgii, dureri şi hemoragii intestinale, hematurie. La acestea se adaugă semnele biologice de boală hiperimună (hiperglobulinemie, caracterul inflamator al leziunilor perivasculare etc.).

Mecanismul hiperimun pare să fie iniţiat de o infecţie, de obicei a căilor respiratorii superioare, provocată de streptococ sau de alţi germeni. S-au mai incriminat variate alte antigene, cum sînt unele medicamente (antibiotice, antihistaminice chiar), alimente etc., conflictul antigen-anticorp avînd loc la nivelul peretelui capilar, cu lezarea lui consecutivă.

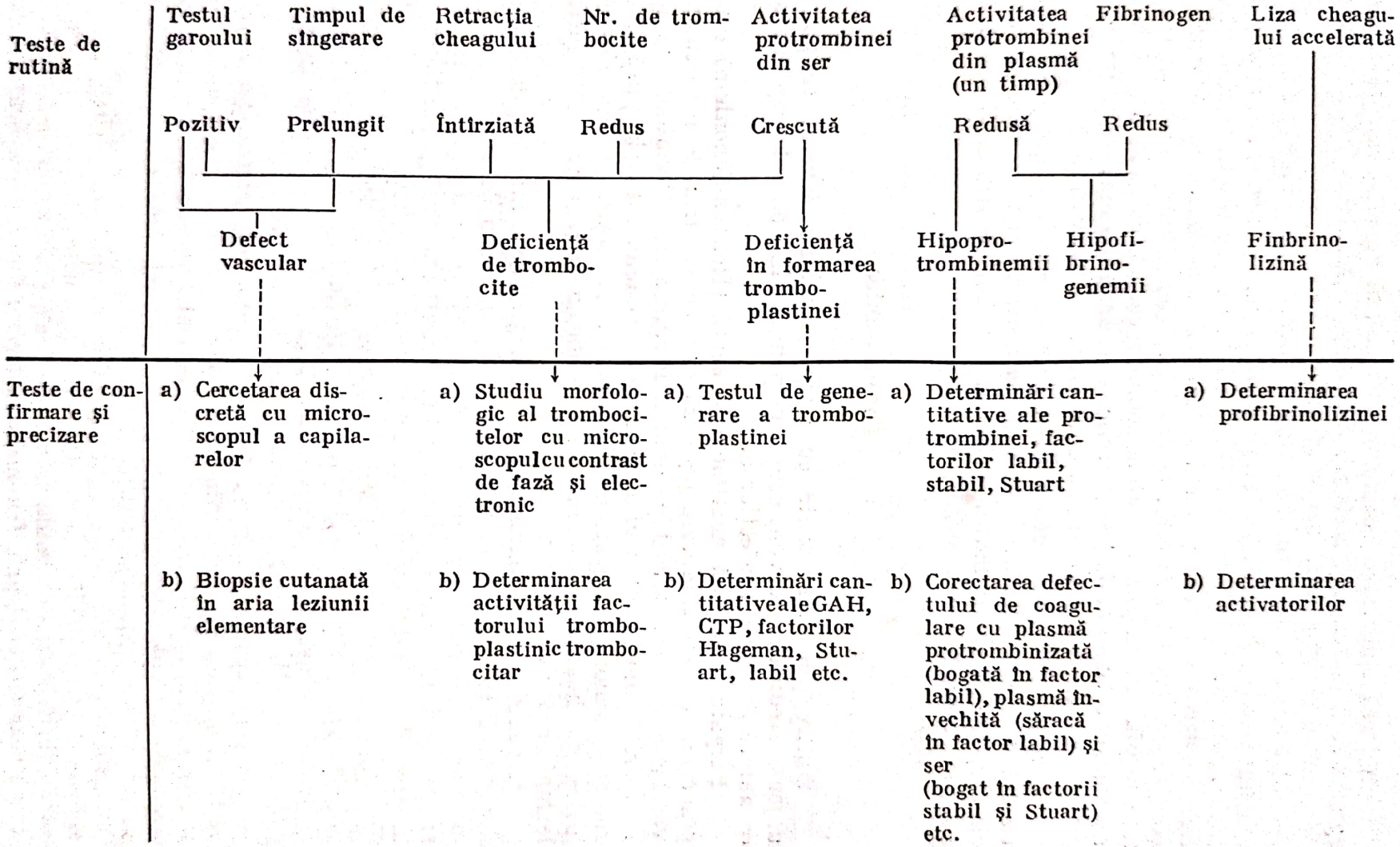
Purpura Henoch-Schönlein însoţeşte 4—8% din cazuri de reumatism poliarticular acut şi este destul de des întîlnită la copii de vîrstă preşcolară şi şcolară, constituind aproximativ 0,18% din internările în serviciile de pediatrie, cu incidenţă maximă în cursul primăverii.

În ceea ce priveşte rolul factorului infecţios, acesta este uneori greu de stabilit, origina bolii rămînînd necunoscută. Astfel, de exemplu, streptococul beta-hemolitic a fost rareori (5%) evidenţiat în exsudatul faringian la pacienţii urmăriţi de noi, aceasta poate şi datorită faptului că bolnavii, în general, primiseră un tratament antibiotic ambulator.

Boala prezintă forme acute şi cronice. În forma acută, care constituie subiectul preocupării noastre, tabloul clinic este variabil. De cele mai multe ori, primele semne de boală apar la 2—3 săptămîni după o infecţie faringiană. Debutează frecvent prin fenomene generale: febră, transpiraţii, mialgii, după

Tabelul 3

Investigaţiile de laborator în diatezele hemoragice
(după Stefanini şi Damashek,102)



Scanned with OKEN Scanner

c) Determinarea acidului ascorbic din sînge şi din concentratul de celule sanguine	c) Capacitatea trombocitelor bolnavului de a corecta defectul (absenţa retracţiei cheagului, inutilizarea protrombinei în coagularea unei plasmefără trombocite *in vitro*).	c) Corectarea încrucişată a plasmei bolnavului cu plasmă de la bolnavi cunoscuţi cu deficienţe ale factorilor GAH, CTP şi ATP, Hageman, Stuart şi labil	c) Corectarea încrucişată a plasmei bolnavului cu plasmă de la bolnavi cunoscuţi cu deficienţă în protrombină, factorii labil, stabil şi Stuart.	c) Determinarea antifibrinolizinei
	d) Capacitatea transfuziei de trombocite de a corecta defectul hemostatic al bolnavului *in vivo*	d) Corectarea prin: fracţii de plasmă purificate; fracţia I: GAH fracţia II: CTP, plasmă sau ser proaspete integrale sau proaspete deprotrombinizate (bogate în GAH)	d) Corectare cu stypven (pozitivă în deficienţa de factor stabil)	
		e) Determinarea timpului de coagulare a plasmei, recalcifiată în eprubete de sticlă şi eprubete siliconate (diferenţa minoră în deficienţa de factor Hageman sau ATP)		

Scanned with OKEN Scanner

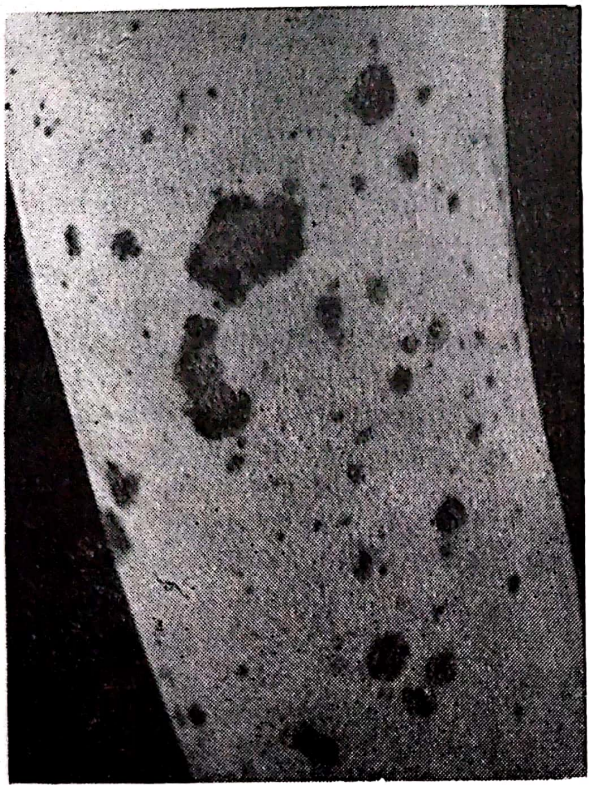


Fig. 37 — *Purpura Henoch-Schönlein.*

care, în mod brusc, se instalează purpura şi survin concomitent sau succesiv: hematurie, dureri articulare şi abdominale.

Fenomenele variază în intensitate de la caz la caz, pretînd la erori de diagnostic, de exemplu, glomerulonefrită acută, reumatism acut, abdomen acut.

Alteori, purpura apare brusc, ca prim simptom şi tabloul clinic rămîne incomplet, fără să întrunească toate simptomele amintite.

Erupţia începe sub forma unui grup de macule eritematoase, care devin în scurt timp papuloase şi purpurice (fig. 37); în cazurile severe apar leziuni necrotice şi hemoragice. Zonele de predilecţie ale erupţiei sînt membrele, fesele, zonele periarticulare şi uneori faţa, cu o localizare de obicei simetrică.

La copiii mici, erupţia poate fi precedată de apariţia de edeme ale scalpului, mîinilor şi picioarelor, repartizate periarticular.

Perioada de stare este dominată de erupţia purpurică, constînd din numeroase peteşii, de dimensiuni variate, cu aspectul unor eflorescenţe maculopapuloase sau urticariene, centrate de o mică hemoragie sau înconjurate de un halou roşu-viu. Erupţia are de obicei un caracter polimorf, putîndu-se asocia cu eriteme maculopapuloase şi edeme circumscrise.

În această perioadă, pot apărea manifestările renale: hematurie macro- sau microscopică, albuminurie, cilindrurie (cilindri hialini şi granuloşi), cu hipertensiune şi azotemie, fenomene ce pot persista multe luni. După un timp, se pot instala semne de insuficienţă renală cronică.

Semnele articulare sînt în general reduse ca intensitate, cel mai adesea constînd în artralgii moderate, mai rar cu tumefierea articulaţiilor şi limitarea mişcărilor. Articulaţiile mîinilor, genunchilor şi coatelor sînt cele mai frecvent atinse.

Semnele gastrointestinale pot fi moderate sau, dimpotrivă, foarte intense. Durerea, cu caracter de crampă, este frecventă; în unele cazuri se asociază diaree, tenesme şi melenă. Simptomatologia poate simula un abdomen acut, provocat în special de invaginaţia intestinală. Un pasaj baritat poate fi de real folos în aceste cazuri.

Există, deseori, semne de participare a celulelor endoteliale ale pleurei şi pericardului cu prezenţa de lichid în cavităţi. Miocardul poate fi de asemenea afectat.

Evoluţia poate merge spre vindecare definitivă; în alte cazuri survin recidive, spontan sau după întreruperea bruscă a tratamentului şi repausului, la

Scanned with OKEN Scanner

diferite alimente, la emoţii. Fiecare nou puseu acut se însoţeşte de exacerbarea fenomenelor prodromale şi creşterea temperaturii.

Durata bolii poate fi de cîteva săptămîni pînă la cîteva luni; recidivele îndepărtate sînt rare.

Prognoza pentru restul vieţii depinde de gradul de implicare renală; s-au constatat cazuri letale numai la pacienţi care prezentau glomerulonefrită difuză acută, foarte rebelă la tratament, care a determinat compromiterea funcţiei renale.

Histopatologie. Modificările esenţiale histopatologice sînt cele ale vascularitei leucocitoclastice, implicînd vasele dermului superior şi vasele papilare. În pereţii acestora s-au pus în evidenţă depozite de substanţă fibrinoidă, constituite din gammaglobuline şi fibrinogen. În leziunile purpurice are loc o extravazare a eritrocitelor. Hemoragia se produce la nivelul joncţiunii arteriolei terminale şi capilar. În fazele mai avansate, la nivelul leziunilor predomină de obicei infiltratele cu celule mononucleare limfocite, macrofage.

Capilarele, arteriolele şi venulele sînt sediul unor leziuni de endotelită cu tumefierea celulelor endoteliale.

În formele severe se găsesc leziuni de arteriolită necrotică. La nivelul lumenului îngustat al vaselor afectate s-a observat prezenţa de mici trombusuri care pot oblitera complet lumenul vasului; peretele apare la acest nivel disociat de edem şi de infiltrat leucocitar.

În interesările renale, se evidenţiază leziuni de glomerulonefrită proliferativă focală, iar în cazurile mai grave modificări difuze cu implicarea arteriolelor şi arterelor interlobulare.

Diagnosticul pozitiv nu este greu de stabilit în cazul sindromului complet sînt însă forme care pot trece neobservate sau pun probleme dificile de diagnostic.

În cazul unor simptome abdominale intense, atunci cînd pielea bolnavului nu este examinată cu atenţie sau în prezenţa unei erupţii foarte discrete, se pune uneori diagnosticul de abdomen acut, apendicită etc.

Leziunile cutanate incipiente pot fi confundate cu leziunile produse de muşcături de insecte, cu erupţii alergice la medicamente, cu urticaria.

Diagnosticul diferenţial se face de asemenea cu purpurele simptomatice, infecţioase şi toxice, care prezintă caracteristici hematologice asemănătoare.

Diagnosticul diferenţial cu purpura trombocitopenică idiopatică, care survine ca şi purpura Henoch-Schönlein mai ales la copii, se face pe baza caracteristicilor proprii ale acesteia: peteşii şi echimoze întinse (aspect de copil ciomăgit), epistaxis, tendinţă la hematoame.

Examenele de laborator arată, în acest caz, trombopenie, timp de sîngerare prelungit, retracţie deficitară a cheagului, în timp ce coagularea globală este normală.

Diagnosticul diferenţial cu purpura infecţioasă se face pe baza semnelor clinice ale acesteia: plăci hemoragice infiltrate datorite tromboemboliilor şi alterării capilare. Cea mai frecventă este purpura meningococică şi forma ei din cadrul sindromului Waterhouse-Friederichsen, cu hemoragii în capsula suprarenală.

Complicaţiile purpurei Henoch-Schönlein. Într-un număr redus de cazuri, s-au semnalat complicaţii deosebite de cele menţionate la descrierea clinică,

Scanned with OKEN Scanner

precum: complicaţii nervoase (convulsii, constituind forma de „grand mal" sau „petit mal", hemoragii meningocerebrale); complicaţii cardiace (dureri retrosternale, tulburări de ritm de tip bloc atrioventricular); complicaţii testiculare (edem şi hemoragii ale scrotului, excepţional torsiuni ale cordonului spermatic cu dureri violente testiculare şi tumefacţii masive). Aceste complicaţii par să se datoreze hemoragiilor la nivelul organelor amintite sau unui proces de arteriolită cu afectarea vaselor viscerale.

Tratamentul în forma acută a purpurei Henoch-Schönlein este complex; el trebuie să se adreseze infecţiei, dacă aceasta mai persistă, şi mecanismului imunologic.

Se recomandă repaus absolut la pat cu un regim dietetic adaptat complicaţiilor bolii.

Pentru combaterea factorului infecţios, pînă la asanarea focarului se administrează antibiotice în doze mari.

Medicaţia antialergică cuprinde antihistaminice de sinteză, iar în ceeace priveşte corticoizii, aceştia au fost mult discutaţi în cadrul tratamentului purpurei de care ne ocupăm.

Corticoizii acţionează rapid asupra febrei, suprimă artralgiile şi calmează durerile, dar nu pot să evite reşutele.

Corticoterapia are, de asemenea, un efect spectacular asupra edemelor importante de la nivelul scalpului, edemelor testiculare etc.

Din păcate, în purpura Henoch-Schönlein corticoterapia favorizează hemoragiile şi perforaţiile intestinale. Este oarecum tolerată în doze moderate de 30—40 mg/zi şi pe o perioadă scurtă de 1—3 săptămîni.

Complexele imune antigen-anticorp solubile îşi exercită efectul lezional în prezenţa complementului şi a infiltratului cu polimorfonucleare. Sistemul complet al complementului poate fi influenţat la nivelul fracţiunii C_3 printr-o glicoproteină extrasă din veninul de cobra în prezenţa unei beta-globuline a serului, constituind o enzimă activă ce provoacă depleţia fracţiunii C_3 a complementului (Müller). Utilizarea acestor factori proveniţi din veninuri este limitată de antigenitatea lor (Schwartz, 1969).

S-au obţinut, de asemenea, rezultate bune cu imunosupresive: cloraminofen, Imuran.

Noi am aplicat tratamentul cu Clorambucil în 3 cazuri de purpură Henoch-Schönlein, obţinînd rezultatele bune la o toleranţă satisfăcătoare.

Se mai administrează vitamine capilarotropice: vitamina C 400 mg — 1 g/zi, Rutozid tablete a 0,020 g, 2 tablete/zi, vitamină E 2 drageuri a 0,030 g/zi.

Purpura fulminans este o varietate sistemică, generalizată, de vascularită necrotică, implicînd inima, plămînii, rinichii, splina şi alte organe.

Debutul este fulgerător cu febră ridicată, rash, nefrită şi miocardită, manifestări care se instalează în decurs de cîteva zile. Survin, de asemenea, vărsături, convulsii, pierderea cunoştinţei. La nivelul tegumentului apar pete hemoragice întinse, roşii-violacee; se asociază hemoragii mucoase (spută sanguinolentă, melenă). Starea generală este alterată.

Erupţia atinge simetric feţele de extensie ale extremităţilor, cu hemoragii întinse, bule şi necroze.

Scanned with OKEN Scanner

Leziunile histologice sînt localizate în jurul arteriolelor, venulelor şi capilarelor din organele mai sus enumerate. La nivelul vaselor cutanate şi subcutanate se remarcă o necroză parietală cu trombozare în masă, infiltrate perivasculare cu neutrofile şi eozinofile.

Fenomenele de tromboză şi gangrenă sugerează asemănarea cu fenomenul Sanarelli-Shwartzmann.

Investigaţiile evidenţiază trombopenie, scăderea fibrinogenului şi protrombinei, lipsa factorului V şi uneori a factorului VIII. Acestea survin secundar în urma coagulării intravasculare masive.

Subliniem gravitatea deosebită a purpurei *fulminans*, care are o mortalitate ridicată (pînă la 90%).

Tratamentul constă în administrarea masivă de antibiotice, perfuzii sanguine, vitamine K, C, P, calciu şi tratamentul colapsului.

Sindromul Waterhouse-Friederichsen. A fost descris iniţial ca o formă fulgerătoare de meningococemie, cu peteşii întinse şi hemoragii la nivelul glandelor suprarenale, avînd ca urmare prăbuşirea funcţiilor acestora şi exitus în 24 de ore.

Sindromul este considerat ca o manifestare asemănătoare fenomenului experimental Sanarelli-Shwartzmann, constatîndu-se depozite de fibrină în capilarele din piele şi organele profunde, ca urmare a procesului de coagulare intravasculară diseminată. În ultimii ani, astfel de fenomene au fost puse în evidenţă în mai multe boli infecţioase (rickettsioze, infecţii virale şi bacteriene).

Îmbolnăvirile generale cu meningococ sînt rare, survenind, se pare, la indivizi cu defecte de apărare imunologică privind imunoglobulinele M, în care se localizează activitatea bactericidă antimeningococică a serului, sau privind apărarea celulară.

În septicemia meningococică şi forma sa fulgerătoare cu sindrom Waterhouse-Friederichsen, predomină leziunile vasculare cu trombozare şi necroză. Coagularea diseminată intravasculară este considerată astăzi ca un factor patogenic important în evoluţia gravă a bolii. Se realizează în aceste cazuri o coagulopatie de consum, cu deficienţe importante ale factorilor de coagulare V, VII, VIII şi X. Ca urmare, apar mici trombusuri intravasculare cu dereglare importantă a microcirculaţiei şi, totodată, o diateză hemoragică generalizată.

În forma supraacută, de la debut şi pînă la intrarea în comă se scurg doar cîteva ore. Debutul este brutal cu febră peste 40°, vărsături, convulsii, pierderea cunoştinţei. La nivelul tegumentului apar pete hemoragice, mari, roşii-violacee, hemoragii mucoase (spută sanguinolentă, melenă etc.).

Starea generală se alterează progresiv; se instalează o cianoză particulară, bolnavul dispneic intră într-o stare de şoc, cu hipotensiune marcată şi respiraţie superficială.

Investigaţiile evidenţiază hiperkaliemie, hipocloremie, hiponatremie, leucocitoză moderată cu polinucleoză. Numărul de plachete este normal; se instalează deficitul de consum al factorilor plasmatici menţionaţi.

Evoluţia este frecvent mortală, dar un tratament energic poate salva viaţa bolnavului.

Tratament. Tratamentul precoce cu heparină poate fi util. Se administrează 7500 U.I. urmate de alte 5000 U.I. după 2—4 ore.

Scanned with OKEN Scanner

Corticoterapia, a cărei utilitate este negată de unii autori, este aplicată în general cu bune rezultate.

Se asociază tratament antiinfecţios cu penicilină în doze mari.

Pentru restaurarea circulaţiei se asigură umplerea patului vascular prin perfuzii cu soluţie glucozată 5%, ser fiziologic, dextran, sînge izogrup. Se administrează tonice cardiace şi vasopresoare pentru refacerea tensiunii arteriale (Adrenostazin). Se asigură nevoia de oxigen a bolnavului (oxigenoterapie).

Se impune, de asemenea, combaterea acidozei (soluţie de bicarbonat de sodiu 3—8,4%) şi stimularea diurezei (perfuzie lentă cu manitol 2,5%, 250 ml i.v.).

Purpurele alergice. Apar pe un fond de hiperreactivitate; după o sensibilizare anterioară, un nou contact cu alergenul duce la declanşarea bruscă a fenomenului morbid. Purpura se instalează în mod brutal, asociindu-se deseori cu febră, cefalee, transpiraţii, ameţeli, hipotensiune arterială etc.

Erupţia purpurică este de obicei peteşială şi mai rar echimotică; cuprinde suprafeţe întinse ale tegumentului, de predilecţie membrele inferioare. În unele cazuri, elementele eruptive sînt dense, ocupă suprafeţe întinse, şi se asociază cu fenomene generale, uneori cu hemoragii ale mucoaselor.

La baza leziunilor purpurice stau, în principal, alterările peretelui capilarelor, ce duc la diminuarea rezistenţei lor şi extravazarea de hematii. Investigaţiile hematologice pot să evidenţieze în aceste cazuri diferite tulburări ale hemostazei: fragilitate vasculară, trombopenie, tulburări ale retracţiei cheagului etc., atestînd mecanismul fiziopatologic complex al acestor purpure mixte.

În unele cazuri, se pot asocia de la început sau într-o anumită fază evolutivă şi alte leziuni cutanate: eritem polimorf, eriteme difuze pasagere, urticarie, noduli etc., constituind forme de trecere spre alte afecţiuni dermatologice înrudite din punct de vedere etiopatogenic.

Purpura alergică acută apare de cele mai multe ori în urma intervenţiei a 3 categorii de factori: medicamentoşi, infecţioşi şi alimentari.

Purpura infectoalergică survine cel mai adesea prin sensibilizare la antigen streptococic sau la alţi germeni (stafilococ, enterobacterii etc.), cu punct de plecare în focare infecţioase ale căror manifestări au precedat sau însoţesc erupţia purpurică.

Purpura alimentară apare după ingestia de alimente cu un mare potenţial antigenic, precum: conserve de peşte, ciuperci, crustacee, mezeluri etc.

În ceea ce priveşte factorii medicamentoşi, medicamentele cele mai frecvente incriminate sînt: iodul, antipirina, piramidonul, salicilaţii, diferitele vaccinuri (antitifoparatific, antidifteric etc.), sulfamidele, penicilina şi alte antibiotice, barbituricele etc.

Din punctul de vedere al mecanismelor fiziopatologice, există o mare asemănare cu cele care intervin în vascularitele alergice, elementele purpurice fiind prezente în multe din cazurile de alergide vasculare. În purpurele alergice se evidenţiază însă de cele mai multe ori modificări hematologice cu participare directă în apariţia leziunilor (trombopenie, fragilitate vasculară, modificarea retracţiei cheagului), pe care nu le găsim la cazurile de vascularite alergice.

Mecanismul intim al alterării capilarului constă în depunerea complexelor antigen-anticorp cu fixarea de complement la nivelul endoteliului capilar, a

Scanned with OKEN Scanner

cărui permeabilitate o modifică prin eliberarea de mediatori chimici. Se formează, de asemenea, trombusuri care declanşează fenomenul de fibrinogeneză, cu oprirea circulaţiei la locul afectat, ruptura peretelui capilar şi extravazarea de hematii.

Purpura trombopenică alergică. Scăderea numărului de trombocite în sîngele periferic — trombocitopenia — este cauza celor mai multe boli hemoragice întîlnite în practică. Trombocitopenia poate fi rezultatul unei distrugeri masive a trombocitelor, în urma unor reacţii de hipersensibilizare la antigene microbiene sau alimentare diferite (ouă, carne, lapte etc.), cu repercusiuni atît asupra endoteliului vascular, cît şi asupra trombocitopoezei.

Trombopenia provocată de medicamente se întîlneşte din ce în ce mai frecvent. Apare fie în urma acţiunii lor directe, ducînd la aplazia megacariocitară, fie indirect prin mecanism imunologic.

Agenţi care provoacă trombocitopenie prin:

Tabelul 4

Amegacariocitoză (hipoplazie medulară)	*Mecanism imunologic*
Razele X, izotopii radioactivi	Chinidina
Substanţele alchilante (clorambucil etc.)	Chinina
	Sedormidul
Antimetabolicele (6-MP etc.)	Antipirina
Mezantoina	Marfanilul sulfationat
Tiosemicarbazonele	Clorpropamida
Antitiroidienele	Clorotiazida
Antihistaminicele	Acetazolamida
Sulfonamidele	Stibofenul
Arsenicul	Sulfametoxipiridazina
DDT	Novobiocina
Cloramfenicolul	Gantrisinul
Fenilbutazona	Clorpromazina
Sulfamidele etc.	Mictina
	Ristocetina

Sensibilizările la medicamente care acţionează ca haptene, se absorb pe suprafaţa trombocitelor şi duc la reacţii antigen-anticorp la acest nivel cu lezarea consecutivă a celulelor, au fost demonstrate prin experimentele de bază cu chinidină şi sedormid.

Erupţia constă în elemente peteşiale şi sufuziuni sanguine, ce apar la cîteva ore de la administrarea antigenului.

Trombocitele dispar din sîngele periferic şi, ca urmare, apar hemoragii bucale, nazale, cerebrale şi ale organelor genitale, manifestări severe care pot provoca moartea bolnavului în cîteva ore. Eliminarea medicamentului duce la ameliorarea fenomenelor în cîteva zile.

Acest tip de purpură afectează mai des sexul feminin.

Tratamentul trebuie să fie rapid şi intens şi constă în îndepărtarea cauzei determinante, administrarea de antibiotice, corticoizi, vitamine C, P, K şi transfuzii repetate de trombocite.

Boala Werlhoff, purpura trombocitopenică idiopatică.

Sindromul hemoragipar din boala Werlhoff poate constitui o urgenţă dermatologică în forma sa acută, mai ales în cazurile cu debut la adultul tînăr şi în deplină sănătate aparentă.

Scanned with OKEN Scanner

Boala are o incidenţă crescută la copii şi la femei. Bolnavii se internează în serviciile dermatologice pentru o erupţie peteşială, în majoritatea cazurilor discretă şi localizată. În primele 24—48 de ore tabloul clinic se completează însă prin apariţia explozivă de noi elemente purpurice diseminate pe tot învelişul cutanat şi intricat cu hematoame subcutanate şi submucoase, acestea din urmă fiind uşor de decelat la examenul cavităţii bucale. Concomitent, pot surveni hemoragii nazale, gastrointestinale şi/sau urinare, care pot pune în joc, prin gravitatea lor, viaţa bolnavilor.

În contrast cu gravitatea manifestărilor hemoragice, examenul clinic nu furnizează date sugestive pentru diagnostic. În unele cazuri, există antecedente familiale hemoragice, care pledează pentru un deficit ereditar. Uneori debutul este precedat de o infecţie bacteriană sau virotică, de un tratament cu antibiotice, sulfamide, antihistaminice etc. Mai adesea debutul este brutal, în plină sănătate aparentă. La 20% din bolnavi poate fi decelată o splenomegalie discretă.

Investigaţiile de laborator suplinesc sărăcia informaţiilor date de examenul clinic. Într-adevăr, investigaţiile hematologice evidenţiază, în contrast cu o coagulare normală, o scădere impresionantă a numărului de trombocite în sîngele periferic, putînd merge pînă la aplachetoză totală în plin puseu; ca un corolar, timpul de sîngerare este prelungit, consumul de protrombină redus şi retracţia cheagului deficitară. Puncţia sternală — care este bine să se efectueze pentru a depista o leucemie aleucemică prezentînd ca simptom de debut purpura — evidenţiază o creştere numerică a magacariocitelor cu prezenţa de numeroase forme imature (promegacariocite şi megacarioblaste), netrombocitogene, multe din ele cu semne de degenerescenţă.

Se constată, de asemenea, creşterea titrului fosfatazelor alcaline în plasmă, consecinţa distrucţiei masive de trombocite.

Unele din cazurile de purpură Werlhoff instalate mai ales în prima copilărie au tendinţa de a se vindeca spontan; criza hemoragică se atenuează în 1—2 săptămîni, numărul de trombocite revenind la normal în cîteva luni; 20% din cazuri se cronicizează.

Mecanismul fiziopatologic al trombocitopeniei în boala Werlhoff nu este bine elucidat. O serie de probe pledează pentru un mecanism autoimun antiplachetar; dintre acestea menţionăm: a) efectul trombocitopenizant al plasmei bolnavilor transfuzată la subiecţi normali; b) autotrombocitopenia obţinută prin reinjectarea de plasmă autologă conservată la bolnavul în remisiune; c) scurtarea perioadei de supravieţuire a trombocitelor normale marcate cu Cr^{51} şi injectate la bolnavi.

Trebuie remarcat însă că testele serologice *in vitro* de evidenţiere a anticorpilor antiplachetari sînt adesea negative.

Alţi autori ridică ipoteza unei trombocitopenii centrale primitive, cu maturare insuficientă a megacariocitelor; acest deficit de maturare megacariocitar poate fi însă considerat şi ca un fenomen compensator la o liză imună sau autoimună periferică. S-a emis şi ipoteza unui mecanism alergic, declanşat de variate antigene şi cu efecte simultane asupra trombocitelor, megacariocitelor şi capilarelor.

Relativ la alterările capilare, acestea ar exprima atît deficienţa rolului trofic al trombocitelor, cît şi consecinţele unor reacţii imunologice, dacă admi-

Scanned with OKEN Scanner

tem existenţa unor fracţiuni antigenice comune plachetelor şi endoteliului capilar.

În tratamentul purpurei trombocitopenice se utilizează corticoizii, transfuzia de trombocite şi splenectomie.

Alte mijloace terapeutice ca administrarea de substanţe fosfolipidice (cefaline etc.), de factor tromboplastic sau de antimitotice, dau rezultate nesigure, minore.

Corticoterapia îşi găseşte indicaţia în special în primele puseuri ale bolii, la gravide în ultimele două trimestre, în perioada premergătoare splenectomiei.

Transfuzia de trombocite, cu efect imediat dar tranzitoriu, se recomandă după hemoragii masive, în vederea splenectomiei sau a altor intervenţii chirurgicale, precum şi în cazurile în care există contraindicaţii majore pentru tratamentul hormonal. Transfuzia de trombocite are dezavantajul că poate induce formarea de anticorpi antiplachetari (şi antileucocitari).

Splenectomia poate conduce la remisiuni complete în 60% din cazuri — vindecare clinică cu păstrarea alterărilor hematologice, — prin mecanism neelucidat. Ea este indicată în cazurile cu evoluţie cronică şi răspuns nesatisfăcător după un an de tratament hormonal, precum şi în cazul unor hemoragii grave; splenectomia este grevată de riscul mortalităţii intraoperatorii.

Hemofiliile. Sînt coagulopatii cu caracter ereditar, caracterizate printr-o alungire ciclică a timpului de coagulare. În mecanismul fiziopatologic al hemofiliilor au fost incriminate, alături de sinteza deficitară a globulinelor antihemofilice necesare tromboplastinogenezei, prezenţa unor coagulanţi naturali sau cîştigaţi consecutiv transfuziilor, precum şi existenţa unor tulburări vasculare.

Din cele trei tipuri de hemofilii cunoscute, manifestările clinice ale hemofiliei A sînt de fapt cele care pot constitui urgenţe terapeutice.

Hemofilia A are un caracter familial la 70% din bolnavi, în cazurile lipsite de pedigree patologic boala apărînd probabil datorită mutaţiilor. Întrucît această coagulopatie se transmite ca o trăsătură recesivă legată de sex, în conformitate cu legile transmiterii ereditare, numai bărbaţii vor prezenta boala manifestă, femeile fiind conductoare; femeile pot suferi de o hemofilie manifestă numai dacă sînt descendente dintr-o căsătorie între un hemofilic şi o conductoare (4 cazuri cunoscute în literatura de specialitate).

Din punct de vedere clinic, boala se caracterizează prin hemoragii provocate de traumatisme minime, care trec adesea nebăgate în seamă; puseurile hemoragice se instalează ciclic şi intensitatea sîngerărilor este caracteristică pentru o anumită familie de hemofilici. Deşi diagnosticul hemofiliei, ca de altfel diagnosticul oricărei coagulopatii, este prin excelenţă un diagnostic de laborator, anumite localizări ale manifestării hemoragice sînt evocatoare pentru boală. Dintre acestea primele care atrag atenţia sînt hemoragiile prelungite după extracţii dentare, explicabile prin lipsa părţilor moi la nivelul alveolei, deci a unui mecanism hemostatic supleant. Începînd aproximativ cu vîrsta de 7 ani, hemartroza, interesînd articulaţiile mari, se va instala periodic pe tot parcursul vieţii hemofilicului; datorită caracterului lor repetitiv, hemoragiile articulare conduc în timp la un proces de sinovită cu fibrozarea capsulei articulare, distrugerea cartilajelor intraarticulare, subluxaţii, anchiloze osoase, cu alte cuvinte o adevărată artropatie hemofilică cu impotenţă funcţională progresivă

Scanned with OKEN Scanner

și reversibilă. La adultul matur, apar hemoragii viscerale, în special melene și hematurii.

Simptomul cutanat, care poate apărea și izolat, dar mai adesea asociat cu un hematom muscular, constă într-o purpură echimotică. Apariția acesteia la un bărbat, după un traumatism minim și care semnalează sîngerări prelungite după mici intervenții chirurgicale, eventual și tumefieri articulare, este foarte sugestivă pentru o hemofilie.

Diagnosticul de certitudine al hemofiliei aparține laboratorului. În plină criză hemofilică, timpul de sîngerare poate varia de la 30′ pînă la cîteva ore, în timp ce celelalte teste de orientare — numărătoarea de trombocite, timp de sîngerare, fribrinogenemie, proba garoului — sînt normale. În ser se va găsi pînă la 90% protrombină neconsumată, deci testul de consumpție al protrombinei va fi semnificativ alterat. În perioadele de liniște și în formele ușoare de hemofilie, acestea pot fi normale; timpul de generare al tromboplastinei va rămîne însă modificat (Biggs-ul plasmatic alungit), iar factorul antihemofilic (AHF) va fi scăzut (titrul plasmatic normal al AHF-ului 50—150%; în hemofilia clasică 0—5%; în hemofilia ușoară 15—40%).

Dacă determinismul ereditar al hemofiliei este indiscutabil, în schimb există încă multe lacune în cunoașterea mecanismului fiziopatologic intim de apariție a hemoragiilor. Desigur că deficitul în sinteza factorului VIII ocupă un loc central în instalarea sîngerărilor, dar el nu explică caracterul ciclic al hemoragiilor și gravitatea lor prin comparație, de exemplu, cu afibrinogenemiile congenitale, unde cheagul nu se formează deloc.

În consecință, tratamentul hemofiliei a rămas în primul rînd un tratament substitutiv: aport de factor VIII prin transfuzii de sînge proaspăt, dacă hemoglobina scade sub 10 g%, sau, dacă titrul hemoglobinei este satisfăcător, perfuzii cu plasmă conservată la —20° sau administrarea i.v. de crioprecipitat. Mai recent, se preconizează reechilibrarea balanței hemostatice la hemofilici, nu atît prin corectarea fibrinoformării defectuoase, cît prin diminuarea fibrinolizei, prin administrarea de antifibrinolitice ca acidul epsilon-aminocaproic, acidul trans-4-aminometilciclodehidrocarbonic.

În hemartroze se recomandă evacuarea lor după transfuzie pregătitoare, cu injectarea intraarticulară de hidrocortizon și hialuronidază, pansament compresiv și împachetare cu gheață. Pentru prevenirea artropatiei hemofilice se recomandă în prezent sinoviectomii.

În scop profilactic, unii autori preconizează o dietă bogată în arahide, pentru efectul acesteia asupra coagulării.

Bibliografie

ALEN E. V. — Peripheral Vascular Diseases, W. B. Saunders, Philadelphia, 1962.

BRAVERMAN I. M. — Skin Signs of Systemic Disease, W. B. Saunders, Philadelphia, 1970, p. 214—220, 423/1.

CONU A. și colab. — *Excerpta med. (Amst.), Sect. XIII*, 1969, *24*, 4, 203.

CONU A. — Corelațiile dintre afecțiunile cutanate și patologia internă, Ed. didactică și pedagogică, București, 1967, p. 70—80.

CONU A., COLȚOIU AL., MATEESCU D., NICOLAU GH. — *Viața med.*, 1967, 19.

Scanned with OKEN Scanner

CONU A. — *Derm.-Vener. (Buc.)*, 1964, *8*, 521—531.
DAUSSET J. — L'immunohématologie, Masson et Cie, Paris, 1960.
DAVID J. SAHN., ALLEN D. SCHWARTZ — *Pediatrics*, *49*, 4, 614—616.
PARISH E. W. — In: Proceedings of the International Diseases, Editura Bonomo L., Turk J. L., Carlo Erba Foundation, Milano, 1970, p. 98.
PARISH W. E. — *Clin. Allergy*, 1971, 1, 111.
PERLICK E. — Hämorrhagische Diathesen, G. Thieme, Leipzig, 1962.
STEFANINI M., DAMASHEK W. — The Haemorrhagic Disorders, ed. a II-a, Grune and Stratton, New-York, 1962.
TURK J. — Immunology in Clinical Medicine, Londra, Heineman, 1969, p. 143.
WILLIAMS R. E. O. — Laboratory Diagnosis, *Bull. Wld. Hlth Org.*, 1958, *19*, 153.
* * * — *Lancet*, 1972, *II*, 413—414.

Scanned with OKEN Scanner

Eritrodermii acute și subacute

Eritrodermiile sînt afecțiuni cutanate grave, care interesează întregul tegument, adesea cu răsunet și consecințe dintre cele mai severe asupra organismului bolnavului.

Degos definește eritrodermiile ca dermatoze eritematoase și descuamative, generalizate la totalitatea sau la aproape totalitatea tegumentului, persistînd luni sau chiar ani de zile.

Din punct de vedere clinic, se disting două mari tipuri de eritrodermii, cu diferite forme intermediare:

— Eritrodermii eritematoscuamoase, uscate, caracterizate prin eritem difuz al pielii și descuamare în lamele uscate, de dimensiuni diferite.

— Eritrodermii veziculoedematoase, care se manifestă printr-un edem considerabil, eritem și zemuire abundentă, rezultînd dintr-o veziculație mai mult sau mai puțin aparentă; descuamarea survine în aceste cazuri secundar.

Eritrodermiile pot fi clasificate în:

1) Eritrodermii secundare:

a) Dermatoze eritrodermice cu leziuni tipice ale bolii de bază la suprafața și la periferia plăjilor eritrodermice: în lichen plan, psoriazis, pitiriazis rubra pilar, eczema generalizată, scabia norvegiană, pemfigusul foliaceu eritrodermic.

b) Eritrodermii toxice: arsenicale, aurice, bismutice, la barbiturice, chinină, bromuri, penicilină etc.

c) Eritrodermii infecțioase: microbiene și fungice.

d) Eritrodermii premicozice: forma eritrodermică Hallopeau a micozisului fungoid, sindromul Sézary.

e) Eritrodermii hematodermice în cadrul leucozelor, reticulozelor, granulomatozelor.

Scanned with OKEN Scanner

2) Eritrodermii primitive:
   a) Pitiriazis rubra Hebra.
   b) Dermatita exfoliativă Wilson-Brocq.
3) Eritrodermii ale nou-născutului și sugarului:
   a) Eritrodermia Leiner-Moussous.
   b) Eritrodermia Ritter von Rittersheim.
   c) Eritrodermia ihtioziformă.

În clasificarea lui J. E. Adam eritrodermiile sînt grupate pe criterii etiologice în felul următor:

1) Eritrodermii ale copilului: boala Leiner-Moussous și boala Ritter von Rittersheim.
2) Eritrodermia ihtioziformă congenitală.
3) Pitiriazis rubra pilar.
4) Eritrodermii secundare altor dermatoze: dermatita seboreică, dermatita atopică, neurodermita, dermatita numulară, pemfigusul foliaceu.
5) Eritrodermii secundare toxice: arsenicale, la chinină etc.
6) Eritrodermii secundare aplicării unor substanțe ca: crizarobina, mercurul etc.
7) Eritrodermii asociate cu limforeticuloze sau alte boli sistemice.
8) Eritrodermii exfoliative generalizate.
9) Eritrodermii de cauză necunoscută.

Pe baza studiilor clinice și a cercetărilor mai recente, unii autori admit în prezent numai existența eritrodermiilor secundare. Astfel, de exemplu, se consideră că eritrodermiile copilului ar fi rezultatul interacțiunii agresiunii externe cu predispoziția organismului.

Debutul eritrodermiei poate fi lent, în timp de zile sau săptămîni, sau brutal, cînd tabloul complet se realizează în 24 de ore. Persistența timp îndelungat a leziunilor întreține o stare patologică comună tuturor eritrodermiilor „sindromul eritrodermic", care constă în pierdere de căldură, hipertermie, accentuarea metabolismului bazal extratiroidian, o pierdere cutanată de albumine și hipoalbuminemie serică, la copii adăugîndu-se și semne digestive.

Afectarea complexă a organismului survine în cele mai multe cazuri. Suprainfecția bacteriană și complicațiile viscerale vin să agraveze aspectul clinic.

Eritrodermii secundare

Unele dintre eritrodermiile secundare altor dermatoze iau o evoluție gravă, uneori cu sfîrșit letal. Individualitatea acestor așa-numite eritrodermii secundare este mult discutată, avînd în vedere că multe dintre ele reprezintă reacții toxice, determinate de medicația locală sau generală administrată pentru dermatoza primitivă.

Dermatozele eritrodermice se recunosc prin prezența elementelor tipice la suprafața sau la periferia leziunilor eritrodermice, cum este cazul în liche-

Scanned with OKEN Scanner

nul plan eritrodermic acut, în care se găsesc, de obicei, leziuni papuloase la periferia placardelor şi leziuni bucale caracteristice, în eczeme generalizate, eritrodermia atopică etc.

Eritrodermii toxice

Tipul de eritrodermie veziculoedematoasă cu hipertermie importantă, prurit intens şi sfîrşit letal în 10% din cazuri, era reprezentat în trecut de *eritrodermia arsenicală*. În prezent, se întîlnesc rare cazuri de *eritrodermie aurică*, îndeosebi la reumatici trataţi cu săruri de aur. Erupţia survine adesea precoce, la începutul curei de tratament, după doze mici de săruri de aur şi ia fie un aspect clinic eritematoscuamos cu plaje zemuinde localizate la plici şi în regiunea cervicală, cu prognostic benign, fie, mai rar, forma eritematoedematoasă, gravă, asemănătoare cu cea arsenicală. Erupţia este precedată de prurit şi uneori de edemul pleoapelor şi al maleolelor. Primele manifestări cutanate sînt maculele eritematoase, care devin apoi papuloase, confluînd în plaje întinse, eritematoedematoase, pe alocuri cu veziculaţie. În cîteva ore sau zile, erupţia se generalizează. În stadiul de eritrodermie constituită, bolnavul prezintă întregul tegument roşu şi edematos. Veziculaţia şi zemuirea sînt mai evidente la extremităţi şi la nivelul plicilor, dar pot să se întindă pe toată suprafaţa tegumentului. Erupţia se însoţeşte de fisuri, exulceraţii, cruste impetiginoase.

Bolnavii acuză un prurit intens şi o extremă sensibilitate termică.

Starea generală este profund interesată: febră ridicată (39—40°) de la debutul erupţiei, semne digestive, oligurie (invers proporţională cu importanţa edemului), eozinofilie sanguină constantă, hiperleucocitoză. Se observă adeseori adenopatii, care pot fi importante.

Moartea survine rapid în 10% din cazuri în hipertermie şi comă, alteori mai tardiv prin complicaţii infecţioase (septicemie, pneumopatie, nefrită, purpură, hemoragii).

În cazurile care evoluează spre vindecare, aceasta se face lent, în decurs de mai multe săptămîni, întîrziată uneori de piodermizări secundare.

Tardiv, se observă interesarea fanerelor (căderea părului, alterarea unghiilor), hiperkeratoză, keratodermie, pigmentaţie difuză persistentă.

Bolnavii rămîn sensibilizaţi faţă de medicamentele respective; eritrodermia contraindică definitiv orice tratament asemănător.

În etiopatogenia acestor manifestări s-a incriminat un mecanism toxic sau o sensibilizare intensă, interpretată de unii autori ca un şoc anafilactic. Secundar, poate interveni şi un factor infecţios.

Foarte rare cazuri de eritrodermie gravă eritematoedematoasă au fost observate după bismut, penicilină, barbiturice, xilină, bromuri, insulină, sulfamide, streptomicină etc.

Tratamentul acestor eritrodermii trebuie instalat de urgenţă şi comportă măsuri pentru limitarea edemului:

— regim lactovegetarian cu restrîngerea lichidelor;

Scanned with OKEN Scanner

— administrarea de diuretice (cure de teobromină 1,5 g/zi timp de 5 zile, Diurocard 4—10 tablete/24 ore, Ederen 1—3 comprimate/24 ore), alternînd cu cure de extract tiroidian 0,05 g timp de 6—8 zile).

Corticoterapia în doze mari de atac se va începe cu hemisuccinat de hidrocortizon 200—400 mg/24 de ore, preferabil în perfuzie lentă, după care se va trece la supercortizol pe cale parenterală (100 mg/zi), scăzîndu-se apoi lent doza. După ameliorarea stării generale şi locale se va trece la administrarea orală de corticoizi (40—60 mg/zi). Se asociază antihistaminice de sinteză, Romergan 2 fiole în 24 de ore i.m. sau i.v. lent, Feniramin o fiolă a 50 mg în 24 de ore sau 1/2 fiolă la 12 ore. Ulterior, antihistaminicele se vor administra pe cale orală.

În primele zile se recomandă vasoconstrictoare periferice: adrenalină sol. $1^0/_{00}$ 20 pic. sublingual la 2—3 ore, Adrenostazin 2—3 fiole a 0,0015 g/24 ore în injecţii i.v. lente, diluat în soluţie glucozată sau clorurosodică izotonică, efedrină, 2—4 capsule a 50 mg/24 ore sau 1/2 fiolă soluţie 1% la 6 ore subcutanat sau i.m.

Antibioterapia, de exemplu penicilină, în doze uzuale, se administrează cu scopul de a preveni complicaţiile infecţioase şi în acelaşi timp pentru efectul său antitoxic. Mai puternic acţionează în acest sens kelatorii: preparatul BAL (dimercaptopropanol) administrat i.m. sub formă de soluţie 10% în doze de 2—3 mg/kilocorp de 4 ori pe zi, timp de 4—6 zile, apoi de 2 ori pe zi, Edetamin fixează ionii metalici bi- şi trivalenţi şi se administrează ca sare sodică 0,5 g i.v./2 h, tiosulfatul de sodiu se administrează 2—3 fiole i.v. în 24 de ore. Se asociază de asemenea vitamina C în doze mari 1—1,5 g/zi. Acest tratament va fi prelungit 2—6 săptămîni.

În unele cazuri, în care se constată tulburări electrolitice şi proteinice, sînt indicate perfuziile subcutane sau i.v. lente cu soluţie glucozată 5% sau 20%, soluţie clorurosodică izotonică, plasmă sau substituenţi macromoleculari.

Se mai recomandă sedative şi neuroleptice (Clordelazin, Levomepromazin), anabolizante în doze mici, calciu.

În formele prelungite, cu tendinţă la cronicizare, se vor face desensibilizări nespecifice cu calciu clorat, calciu bromat, hiposulfit de sodiu, sînge citratat conservat, sînge hemolizat etc.

Tratamentul local antipruriginos şi antiseptic comportă băi călduţe cotidiene cu permanganat de potasiu 1/10 000 sau cu sulfat de cupru 1—3 g/baie, badijonări cu soluţii apoase de coloranţi îndeosebi în zonele zemuinde şi impetiginizate, apă D'Alibour, urmate de aplicaţii de comprese umede de taninborax āā $5—10^0/_{00}$, badijonări cu nitrat de Ag 1/6000, pulverizări cu Terracortryl şi aplicaţii de liniment oleocalcar, mai tîrziu paste cu apă sau creme cu antibiotice, hidrocortizon şi anestezice. În faza de declin, se vor folosi unguente (Synalar N, Locacorten Vioform etc.).

Eritrodermiile infecţioase

Eritrodermiile infecţioase, cel mai adesea streptococice, pot îmbrăca în mod excepţional forma veziculoedematoasă cu prognostic grav.

Scanned with OKEN Scanner

Se manifestă ca o boală infecţioasă acută, debutînd cu frisoane, febră, curbatură. După cîteva zile apare erupţia eritematoasă, mai întîi la pliuri, apoi generalizată la întreg tegumentul, cu excepţia extremităţii cefalice.

În formele benigne apare precoce o descuamaţie furfuracee şi sub formă de lambouri la nivelul palmelor şi plantelor, iar starea generală se ameliorează rapid.

Formele eritematoedematoase acute sau subacute sînt mai rare şi în evoluţia lor pot apărea complicaţii viscerale (pulmonare, renale).

Etiopatogenic, afecţiunea este considerată ca o manifestare de sensibilizare la toxina streptococică, uneori putînd fi însă vorba de sensibilizări la medicaţia antimicrobiană aplicată.

Tratamentul. Antibioterapie generală cu penicilină, meticilină, oxacilină, eritromicină, sulfametin; asanarea focarului primitiv, corticoterapie, iar mai tîrziu desensibilizări specifice. Tratamentul antiinfecţios local comportă băi cu soluţie 1/10 000 de permanganat de potasiu şi badijonări cu coloranţi de 2 ori pe zi, iar mai tîrziu unguente cu antibiotice şi corticoizi.

Eritrodermiile primitive

În cadrul eritrodermiilor primitive de natură necunoscută se descriu două tipuri clinice:

Pitiriazisul rubra Hebra, eritrodermie gravă, foarte rară, care debutează prin placarde eritematoedematoase, uşor scuamoase, localizate la plici, care se generalizează, evoluînd în decurs de aproximativ un an spre scleroatrofie difuză.

Alături de formele grave se descriu forme benigne subacute sau cronice.

Al doilea tip de eritrodermie primitivă este reprezentată de **dermatita exfoliativă Wilson-Brocq**, care prezintă forme acute, subacute şi cronice.

Evoluţia acesteia se face în puseuri succesive, asociate cu febră şi adenopatie. Unele forme duc în 3—6 luni la exitus prin caşexie sau complicaţii viscerale.

Eritrodermiile nou-născutului şi sugarului

La nou-născut, eritrodermiile pot lua o evoluţie gravă datorită condiţiilor specifice acestei vîrste. Astfel, stratul cornos al pielii nou-născutului este subţire, ceea ce favorizează apariţia excoriaţiilor, porţi de intrare pentru germeni. Colonizarea microbiană a pielii copilului, care începe imediat după naştere, cuprinde stafilococ piogen, în 30% din cazuri; streptococii beta-hemolitici apar mai rar şi mai tardiv. Rezistenţa la streptococ şi stafilococ, transmisă pasiv, transplacentar, este incompletă şi de scurtă durată.

Factorii ce determină colonizarea cu levuri sînt puţin cunoscuţi (posibil pH-ul mai alcalin al pielii nou-născutului — în special în plici); mama ca purtătoare ar avea un rol important.

Scanned with OKEN Scanner

Eritrodermia Leiner-Moussous

Eritrodermia descuamativă Leiner-Moussous este o boală ce atinge sugarii de ambele sexe în cursul primului trimestru de viaţă. Este o afecţiune destul de frecventă, mai ales dacă se ţine seama de formele de debut şi formele uşoare.

Debutul bolii. Boala începe cu un eritem fesier, şi/sau seboreea pielii păroase a capului, urmate de generalizarea erupţiei, care ia aspectul de eritrodermie cu scuame grase, evoluînd fără prurit, cu vindecare la sfîrşitul lunii a treia, în condiţiile unei igiene cutanate riguroase.

Trebuie menţionate formele grave, eventual letale şi transformarea unor eritrodermii descuamative în eczeme propriu-zise.

Boala pare să fie mai frecventă la copiii alimentaţi natural.

Unii din copiii atinşi de boala Leiner-Moussous prezintă tulburări digestive (scaune frecvente de consistenţă scăzută) care, însă, de cele mai multe ori sînt secundare erupţiei. Eritemul fesier, însoţit de edem, se extinde pe faţa interioară a pulpelor şi gambelor, în regiunea lombară, perigenital şi supraombilical. Dermita şezutului, în „pantalon de călărie", este caracteristică şi se diferenţiază de eritemul fesier simplu, limitat la zonele acoperite de chiloţi de cauciuc şi de eritemul papuloeroziv pseudoluetic (Sévèstre şi Jaquet).

Seboreea pielii păroase a capului este constantă. Pielea craniului este eritematoasă, acoperită de scuame parakeratozice abundente, cu aspect grăsos, galbene, slab aderente. Erupţia cuprinde şi zona sprîncenelor şi se extinde uneori spre ceafă, gît şi urechi, formînd o veritabilă calotă, o cască groasă de parakeratoză seboreică, cu cruste de lapte care aglutinează firele de păr (fig. 38).

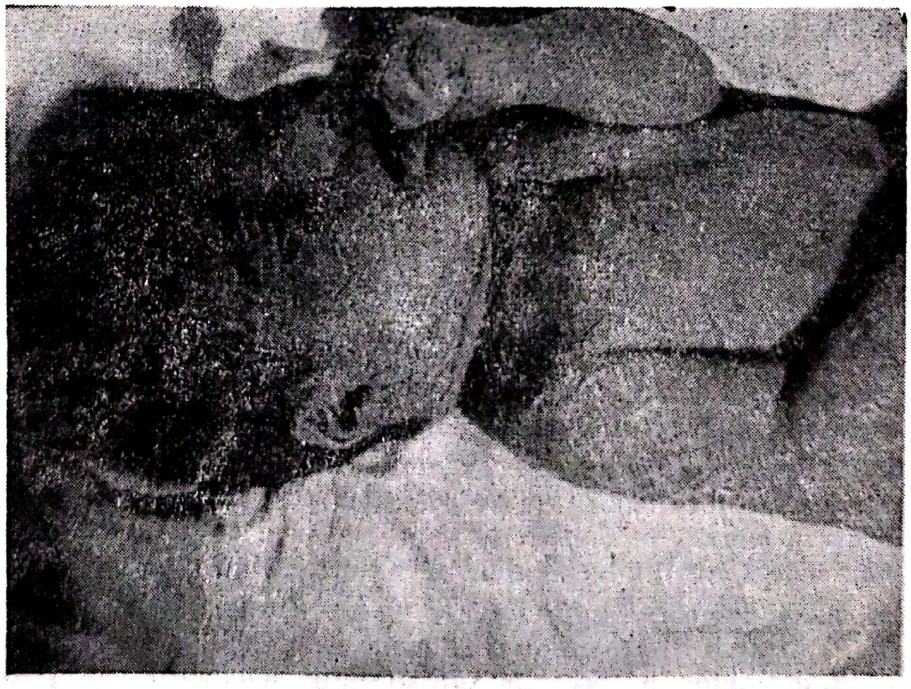


Fig. 38 — *Eritrodermie Leiner-Moussous*

Scanned with OKEN Scanner

Atingerea plicilor este al treilea element caracteristic al erupției. Intertrigo-ul inghinocrural este adesea cel care apare în primul rînd, urmat de leziuni de dermită roșie, fisurară și zemuindă la nivelul plicilor axilare, la plicile cotului, retroauricular, ombilical. În lipsa tratamentului, leziunile se extind din aproape în aproape, se multiplică și se contopesc, ocupînd tot tegumentul; se constituie astfel la cîteva zile de la debut eritrodermia descuamativă, cu respectarea cîtorva zone reduse de tegument sănătos, cu limite neregulate și festonate. Sub scuamele grase, ușor detașabile și a căror reproducere rapidă este caracteristică, pielea este roșie, strălucitoare, scarlatinoidă, discret infiltrată, cu fisuri zemuinde la nivelul plicilor. Descuamarea este mai fină pe față și în regiunea cervicală, cu aspect furfuraceu. Erupția nu este pruriginoasă.

Ca leziuni asociate se semnalează căderea frecventă a părului, modificările unghiilor care sînt subțiate, friabile, și uneori înconjurate de perionixis.

Starea generală este puțin modificată, boala evoluînd în mod obișnuit fără febră. Apetitul este adesea diminuat, scaunele sînt mai puțin consistente, curba ponderală rămîne orizontală. Copiii prezintă leucocitoză cu polinucleoză; apariția eozinofiliei marchează o eczematizare secundară.

Forme clinice. Formele atenuate sînt cele mai frecvente și se reduc la faza de debut, care se vindecă cu o dezinfecție locală riguroasă. Vindecarea ar putea să corespundă sfîrșitului hiperfuncționalității glandelor sebacee caracteristică perioadei neonatale.

Formele grave sînt rare și impun un tratament de urgență. Ele se caracterizează prin eritrodermie generalizată, tulburări digestive importante și o prăbușire a curbei ponderale. În lipsa unui tratament energic, evoluția poate fi deosebit de gravă, cu vărsături și diaree, anorexie rebelă și atrepsie consecutivă. Mortalitatea poate depăși, după unele statistici, 50% din cazuri.

Formele de eritrodermie cu eczematizare sînt rare. Pruritul, simptom cu totul neobișnuit în boala Leiner, este semnificativ în acest sens. Leziunile se transformă în lunile a 3-a—a 4-a de evoluție cînd scaunele devin mai fine, caracterul grăsos dispare, apare veziculația și zemuirea, la care se adaugă leziunile de scărpinat.

Erupția se concentrează în acest caz la față, îndeosebi pe pomeți.

Evoluție. Boala evoluează favorabil în majoritatea cazurilor, rapiditatea vindecării (luna a 3-a, mai rar luna a 4-a) depinzînd de tratamentul administrat.

Posibilitatea intervenției unor complicații precum conjunctivita, cheilita, stomatita, septicemiile, toxicoza, nefrita, meningita, fac ca prognosticul să fie uneori rezervat, mortalitatea fiind în prezent apreciată la 10% din cazuri.

Diagnosticul diferențial se face cu eczema. Aceasta debutează după luna a 3-a de viață și se localizează de predilecție la față (pomeți, frunte, bărbie, tîmple). Erupția constă în eritem și veziculație și este intens pruriginoasă. Sub acțiunea scărpinatului, veziculele se sparg, lăsînd eroziuni.

Etiopatogenie. Factorul infecțios are un rol important în producerea eritrodermiei; transmisibilitatea bolii, frecvența infecțiilor asociate, rinofaringiene, otice, a diareelor, a abceselor subcutanate, leucocitoza cu polinucleoză, sînt tot atîtea argumente care pledează în sensul originii infecțioase.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru Blechmann, rolul enterococului este predominant, autorul propunînd chiar un vaccin enterococic în tratamentul acestei boli.

Un rol important în etiopatogenia acestei boli îl au factorii de teren. Debutul bolii la jumătatea sau la sfîrşitul primei luni de viaţă şi tendinţa la vindecarea spontană după luna a 3-a pun problema unei stări receptive particulare a pielii în această perioadă. Noţiunea de teren este confirmată şi de cazurile familiale de boală Leiner-Moussous, care sînt rare, dar nu excepţionale, şi de cazurile de boală observate la unele perechi de gemeni.

În ceea ce priveşte regimul alimentar, trebuie menţionat că nu s-a evidenţiat o corelaţie între felul de alimentare naturală sau artificială a copiilor şi boala Leiner-Moussous.

Tratament. Regimul alimentar: este necesară reglementarea supturilor la copiii alimentaţi la sîn şi înlocuirea acestora în parte cu lapte acidulat, Babeurre, ceaiuri, zeamă de mere, morcovi sau orez.

În tratamentul general al bolii se indică antibioterapia, iar în formele febrile cu leziuni cutanate intense se va asocia şi corticoterapia.

Vitaminoterapia cu biotină (5 mg/24 ore), acidul linoleic, vitamina A în doze mari, au dat rezultate bune în unele cazuri.

În cazurile în care se asociază tulburări digestive, se pot prescrie enzime pancreatice.

Tratamentul local este esenţial pînă la vîrsta cînd boala se vindecă spontan. Aşternuturile sugarului vor fi schimbate cît se poate de des, ziua şi noaptea, pentru a evita macerаţia produsă de amoniac. Se impune o igienă riguroasă după fiecare scaun. Se recomandă ca scutecele copiilor să fie spălate cu săpun, pe cît posibil neutru, excluzînd detergenţii ce pot produce iritaţii. În baia cotidiană a copilului se adaugă permanganat de potasiu 1/10 000 sau altă soluţie antiseptică cu pH asemănător cu cel al tegumentului. Pielea capului va fi unsă în fiecare seară cu un produs gras (vaselină, ulei de migdale), iar dimineaţa părul va fi periat energic şi fricţionat cu o soluţie antiseptică. Pe leziunile fesiere, la plici, pe leziunile scuamoase şi erozive, se vor aplica de 2 ori pe zi coloranţi antiseptici (soluţie apoasă 0,5% de violet de genţiană sau eozină 2%). Pomada D'Alibour este eficace şi bine suportată pe leziunile de intertrigo.

Unguentele cu preparate cortizonice sînt tolerate numai către sfîrşitul evoluţiei.

Printre măsurile profilactice amintim dezinfecţia riguroasă a mîinilor personalului din maternităţi şi creşe şi sterilitatea lenjeriei copilului.

Dermatita exfoliativă a nou-născutului. Boala Ritter von Rittersheim

Dermatita exfoliativă a nou-născutului este o afecţiune rară cu autonomie contestată, asimilată de unii autori bolii Leiner-Moussous, faţă de care totuşi prezintă puţine asemănări. În stadiul actual, este considerată ca o formă particulară, extensivă şi gravă a impetigo-ului nou-născutului. Se poate întîlni sub formă de epidemii în creşe alături de alte afecţiuni infecţioase precum pemfigusul epidemic.

Scanned with OKEN Scanner

Afecţiunea îmbracă un tablou supraacut, care se constituie rapid, cu decolări buloase întinse şi survine la nou-născutul de 1—2 săptămîni în plină sănătate.

Erupţia debutează la faţă, mai ales în zonele periorificiale, sub forma unor bule mari, turtite, cu areolă eritematoasă, eroziuni şi fisuri. Leziunile se extind pe faţă, gît, 1/2 superioară a trunchiului. Rareori ating extremităţile. În unele locuri, mai ales în regiunile periorificiale, flictenele iau un aspect neregulat cu peretele flasc; la extremităţi, ele sînt mai întinse şi au o consistenţă mai fermă. Cînd se rup, împrejurul gurii şi în zonele expuse la traumatisme (umeri, coate, genunchi, faţă, extremităţi, partea dorsală a corpului) descoperă mari suprafeţe erozive, zemuinde, care se acoperă de cruste.

În formele supraacute, bulele nu mai sînt evidente; tegumentul este eritematos în totalitate, se decolează cu mare uşurinţă, erupţia constituindu-se sub forma ei generalizată în cîteva ore sau zile.

Vasta decolare epidermică poate da nou-născutului un aspect opărit, aspect de arsură de gradul II, cu o exfoliere aproape totală a tegumentului în mari lambouri epidermice ce se răsucesc (fig. 39). Pe mîini şi pe picioare, descuamarea se face în plăci de grosimi diferite, lăsînd o piele netedă, uscată, lucioasă, evocînd foarte pregnant scarlatina. Se pot asocia adenopatii multiple, atingeri mucoase, piodermizări şi alte manifestări infecţioase (conjunctivită — stomatită cu vezicule ce se rup lăsînd locul unor exsudate cenuşii şi ulceraţii care îngreunează foarte mult alimentaţia). Starea generală este alterată: stare toxică, colaps, hipertermie. Complicaţia cea mai frecventă este deshidratarea accentuată şi dificultăţile de alimentaţie, care pot duce la toxicoză, dacă tratamentul nu este precoce şi eficace. Uneori, se produce o stare toxico-septicemică cu posibilitatea diseminării infecţiei la distanţă (nefrite,

Fig. 39 — Eritrodermie Ritter von Rittersheim.

Scanned with OKEN Scanner

bronhopneumonie, afecţiuni digestive). Un astfel de tablou explică de ce înaintea erei antibioticelor boala era de cele mai multe ori fatală (50—80% din cazuri), în cîteva zile.

În prezent, datorită tratamentelor aplicate, prognosticul este incontestabil mai favorabil; procesul exfoliativ se opreşte. Indiferent de întinderea leziunilor, epidermul se regenerează, uneori foarte rapid, în cîteva zile.

Etiologia este mult discutată în literatura de specialitate. Pentru unii autori, sprijiniţi pe argumente bacteriologice (însămînţări din leziunile cutanate, analiza laptelui matern), clinice (complicaţiile infecţioase viscerale), biologice (intradermoreacţia la antigene microbiene) şi terapeutice, este vorba de o infecţie primitivă stafilococică, streptococică sau mixtă, cu enterococ sau levuri. În unele cazuri se discută natura virotică.

Diagnosticul diferenţial. La debut, boala trebuie deosebită de descuamarea lamelară a nou-născutului (simpla intensificare a descuamării fiziologice), de dermatita colodiană a nou-născutului (Gross şi Török), datorită persistenţei stratului epitrihial. Diagnosticul diferenţial se mai face cu ihtioza fetală (keratom malign difuz), cu eritrodermia ihtioziformă congenitală Brocq (forma congenitală buloasă Jaquet), cu sindromul Lyell caracterizat prin debut brusc şi extensie rapidă, cu dermatita exfoliativă Leiner, pemfigusul epidemic şi epidermolizele buloase congenitale, în care nu există eritem şi care se asociază cu malformaţii ale fanerelor.

Tratamentul general se face cu antibiotice, pe cît posibil conform indicaţiilor antibiogramei. Se are în vedere de asemenea rehidratarea, corecţia acidozei. Alimentarea prin perfuzie se practică în caz de imposibilitate de alimentare pe cale orală. Se asigură un aport suplimentar de vitamine. Ca în orice eritrodermie, copilul va fi menţinut într-o atmosferă bine încălzită, deoarece pierde căldură în exces, iar sistemul său termoreglator funcţionează încă insuficient. La nevoie, se poate folosi cu bune rezultate incubatorul.

Tratamentul local cuprinde îngrijiri care să limiteze extinderea leziunilor, izolarea bolnavului, şi o asepsie riguroasă. Pansamentele umede repetate cu soluţii antiseptice (permanganat de potasiu soluţie 1/10 000, soluţie D'Alibour diluată, săruri de amoniu cuaternar) sînt foarte eficace. Pentru dezinfecţia leziunilor se aplică badijonări cu soluţii de coloranţi, creme sau pomezi antiseptice sau cu antibiotice (soluţie apoasă de eozină 2%, albastru de metil, soluţie Milian, nitrat de Ag 2%). Măsurile de igienă personală, băi frecvente, schimbarea scutecelor şi evitarea macerării tegumentelor sînt absolut necesare.

Tratamentul profilactic. Se impune o disciplină riguroasă a personalului de îngrijire din maternităţi, dezinfecţia atentă a mîinilor şi halatelor. O grijă deosebită trebuie acordată de asemenea dezinfecţiei îmbrăcăminţii copilului. Tratamentul corect şi prompt al oricărei afecţiuni infecţioase cu risc de generalizare are de asemenea o mare importanţă.

Bibliografie

ADAM J. E. — *Canad. med. Ass. J.*, 1968, 13, 661—666.
AMBROZIONI S., SPADA A. — *Minerva med.*, 1965, *56*, 6, 232.
* * * — *Presse méd.*, 1966, 2, 73.
ASMARIN J. J. — *Vestn. Vener. Derm.*, 1971, 11, 13—19.

Scanned with OKEN Scanner

BAZARNOVA M. A., ALEKSEEV A. P. — *Probl. Gemat.*, 1971, 5, 17—20.
BERRANGER I. — *Méd. infant.*, 1971, *5*, 78, 256—289.
BUREAU Y. — *Presse méd.*, 1964, 31, 1 523.
CONU A., COLȚOIU AL. — Curs de dermato-venerologie infantilă, tipografia I.M.F., București, 1969.
CONU A., NICOLESCU FL. — *Ann. Derm. Syph. (Paris)*, 1968, 5—6, 513—618.
COLȚOIU AL. — Dermatoze dispoziționale, București, 1973.
DEGOS R. — Dermatologie, Flammarion, Paris, 1969, 203.
DEMONS F. — *Sem. Hôp. Paris*, 1972, 26, 1 915—1 920.
DUCAS P., MAYER M. — *Arch. franç. Pediat.*, 1962, *19*, 6, 825.
FORRAI G. Y. — *Rev. med. (Tirgu Mureș)*, 1964, 4, 454.
FRANK, P. LAI-ZEDDA — *Medicine et Hygiene*, 1967, 795, 1013.
GUDZENKA P. N., LIPEȚ M. E. — *Pediatrya (Mosk.)*, 1965, 3, 41.
JACOB J., MILLER — *Pediatrics*, 1972, *47*, 2, 225—232.
KREISEL M. — *Rev. med.-chir.*, 1962, 1, 197.
MONNET P., et COUDRET J. — *Arch. franç. Pédiat.*, 1962, *19*, 2, 243.
MORRIS L. — *Practical pediatric dermatology*, 1962, 342.
NICOLAU ȘT. GH. și colab. — Dermatologie și venerologie, Editura medicală, București, 1958.
RADICE L. M. — *Pediatrics*, 1968, 41, 990.
RODIN J. A. — *Vestn. Derm. Vener.*, 1971, *45*, 8, 11—15.
RODIN J. A. — *Vestn. Derm., Vener.*, 1969, *43*, 8, 16—19.
ROUGICHIT O. S., SOUBITCH M. — *Arch. franç., Pediat.*, 1960, *17*, 4, 516.
ROOK A., WILKINSON D., SEBLING G. F. J. — Textbook of Dermatology, Blackwell Scientific Publications, Oxford-Edinburgh, 1968.
SEMIONOVA E. J. — *Pediatrya (Mosk.)*, 1963, 5, 7.
SCRIPKIN J. K., SARAPOVA — *Vestn. Derm. Vener.*, 1969, *43*, 8, 26—30.
TEODORESCU ȘT. — *Derm.-Vener. (Buc.)*, 1963, *8*, 5, 297.

Scanned with OKEN Scanner

Înțepături de insecte, mușcături de șerpi

M. Leclercq și J. Lecomte arată că în fiecare an mai bine de un milion de subiecți de pe glob sînt muşcaţi sau înţepaţi de animale veninoase şi cca 35 000 oameni mor datorită acestor cauze. Animalele veninoase variază după regiunea respectivă. În sud-estul Asiei și India sînt în cauză mai ales șerpii, în Mexic și Africa de Nord scorpionii, iar în zonele temperate ale emisferei de nord, himenopterele aculeate.

Înțepăturile de insecte. Dintre înțepăturile și muşcăturile de insecte, cele care ne interesează în cadrul monografiei de față axată pe studiul accidentelor grave, de urgență, în condițiile climatului nostru, sînt cele provocate de himenopterele aculeate.

Desigur, foarte rar întîlnim și unele reacții cu caracter toxic sever și uneori cu consecințe foarte grave, provocate de arahnidul *Latrodectus mactans* (văduva neagră), cu aria limitată în țara noastră în special la Delta Dunării.

În marea majoritate a cazurilor, persoanele muşcate sau înţepate de insecte nu prezintă decît reacţii foarte reduse, situaţie în care adoptarea unor măsuri terapeutice simple sînt suficiente. În unele cazuri, puţin numeroase de altfel, este necesară instituirea unor tratamente de urgenţă, intensive, pentru remedierea unor reacţii grave sau tardive, care iau naştere cel mai adesea în urma instalării unei stări alergice severe.

Mecanismele prin care insectele pot fi nocive la nivelul pielii şi altor organe şi sisteme sînt multiple. Astfel, unul din aceste mecanisme, cel mai simplu, este cel de natură mecanică, traumatică. La subiecţii normali nealergici, reacţiile ce apar ca urmare a înţepăturilor unor insecte, cum sînt viespile, albinele, furnicile, sînt datorite injectării în ţesuturi a unor substanţe ce au în primul rînd un efect iritant, dăunător. Dipterele, răspîndite în toată lumea, determină cele mai comune reacţii dintre înţepăturile de insecte. Muşcăturile survin mai ales seara, sînt de obicei multiple, localizate cel mai adesea pe picioare, pe glezne. Sînt însoţite de discretă durere şi puternică

iritaţie. La copii şi unii adulţi, pot lua un aspect bulos şi se pot impetiginiza în urma scărpinatului. Unele diptere pot infesta pielea şi în alte părţi ale organismului cu larvele lor (*Gastrophylus*, *Oestrus*), producînd miaze. Alteori apar reacţii de contact, aşa cum se întîmplă după perii omizilor ce pot determina dermite iritante şi pruriginoase. Ca urmare a retenţiei în piele a unor elemente din aparatul bucal al insectei, poate lua naştere o reacţie cronică, granulomatoasă, aşa cum se întîmplă uneori după muşcătura de căpuşe. Pe calea înţepăturii unor insecte se transmit numeroase boli. Astfel, sînt: Tabanidele (musca de cal) ce determină muşcături dureroase şi poate transmite în acest fel antraxul şi tularemia; musca Tse-Tse, tripanozomiaza; Psyhodidele răspîndite pe tot globul şi în care intră genul Phlebotomus cu mai multe specii, transmit prin muşcătura femelii leismanioza şi bartonelloza, sau aşa-zisa urticarie polimorfă endemică.

Accidentele grave provocate de înţepăturile de himenoptere aculeate. Dat fiind obiectul preocupărilor noastre, vom insista asupra accidentelor rare, de urgenţă, uneori chiar letale, provocate cel mai adesea de înţepăturile himenopterelor aculeate, care reacţii sînt de obicei de natură alergică anafilactică.

Speciile de himenoptere în cauză. Himenopterele aculeate grupează în primul rînd: Apidele (*Apis mellifera*); vespidele şi formidele (furnici). În acest grup de insecte se numără 200 000 de specii, dintre care numai un număr foarte redus este responsabil de accidente grave şi letale la om şi animale, şi cu precădere speciile sociale, ce trăiesc în colectivităţi. Dintre Apide citäm: albinele, agresoare fiind numai lucrătoarele, trîntorii fiind lipsiţi de ac, iar dintre viespi, în zona temperată amintim: *vespula vulgaris*, *germanica şi vespa crabo*. Veninurile acestor insecte reprezintă soluţii foarte complexe, secretate de glande specializate. Aceste veninuri sînt constituite din 3 feluri de agenţi farmacologici activi: *amine biogene*; *peptide şi proteide; enzime*. La acestea se adaugă un balast netoxic, ale cărui principii alergizante sînt foarte puternice. Dozele de substanţe toxice conţinute într-un sac de venin nu posedă prin ele însele un efect letal pentru om.

În ce priveşte agenţii farmacologici ce constituie veninurile himenopterelor, ei diferă într-o măsură sau alta, de la o specie la alta, dar sînt reprezentaţi de cele 3 grupe de substanţe amintite.

Aminele biogene (histamina, 5-hidroxitriptamina, acetilcolina etc.) au rol algogen, vasodilatator şi generează reflexul axon, distrugîndu-se repede în organism.

Peptidele (apamina, melitina etc.), ca şi proteinele cu greutate moleculară mică, au aceleaşi efecte algogenice, vasodilatatoare şi de creştere a permeabilităţii vasculare, ca şi de deprimare a sistemului nervos central. Melitina provoacă hemoliză, degranularea mastocitelor.

La unele insecte se mai întîlnesc kinine etc. Dintre enzime amintim hialuronidaza, proteazele, fosfolipazele etc. al căror rol este bine cunoscut.

Efecte şi manifestări toxice datorite unor înţepături de insecte. Inocularea veninului himenopterelor aculeate se face subdermic şi difuziunea acestuia este lentă şi urmată de o reacţie locală imediată la nivelul înţepăturii. Se produc eritem, edem şi durere locală etc., leziuni ce dispar de obicei după 12 ore.

Scanned with OKEN Scanner

Efectul toxic apare ca un fenomen localizat, resorbţia veninului asigură inactivarea sa la un subiect nesensibilizat. Înţepăturile multiple pot provoca, prin întinderea şi intensitatea leziunilor, ca şi prin apariţia de leziuni legate de resorbţia masivă de principii hemolizante (fosfolipaze), fenomene de hemoglobinemie, hemoglobinurie, atingeri renale etc. Toxinele ating electiv şi sistemul nervos central, ceea ce explică vărsăturile, sincopa, coma şi convulsiile şi, în final, moartea prin comă ireversibilă. Manifestările toxice, *stricto sensu*, după înţepături de himenoptere aculeate, sînt însă extrem de rare, aproape toate decesele şi complicaţiile severe prin înţepături de himenoptere fiind reacţii alergice, anafilactice. Într-adevăr, printre apicultorii nealergici se găsesc adulţi cu sute de înţepături, fără consecinţe deosebite. În asemenea situaţii, numai tegumentul este mărturia unei intense reacţii de tip histaminic. Foarte rareori aceşti pacienţi pot prezenta hemoglobinemie masivă şi retenţie de urină, excepţional exitus. Se citează astfel cazul unui nou-născut de 13 luni care a suferit 400 de muşcături de viespi şi care a intrat imediat în comă şi a murit după 36 ore.

În general, se estimează că doza toxică mortală pentru un om de 60 de kg este de ordinul conţinutului a 2 500 de saci de venin. Gravitatea particulară a înţepăturilor intrabucale sau faringiene este datorită dezvoltării directe şi imediate a unui edem local care poate, mecanic, să obstrueze căile aeriene superioare şi să antreneze moartea prin asfixie.

Manifestări alergice şi anafilactice. Reacţiile alergice la înţepături de himenoptere joacă rolul hotărîtor, preponderent în cazurile grave şi letale. Aceste reacţii alergice grave, sistemice, au desigur o bază imunologică, conflictul Ag — anticorpi reaginici. Socotim util a insista asupra unor aspecte privind antigenii şi anticorpii în cauză. Aşa cum am mai arătat, în afara principiilor farmacologice veninul himenopterelor aculeate conţine şi un balast de polipeptide şi de proteine, ce poate juca un rol de alergen, foarte activ, în biosinteza anticorpilor specifici. S-au izolat antigeni specifici din corpul insectei, din sacul de venin, şi, în sfîrşit, din veninul purificat. Unii autori consideră că numai antigenii proveniţi din sacul de venin ar fi strict specifici. Antigenii comuni care pot provoca sensibilizări încrucişate sînt localizaţi în corpul insectei. Alţi autori au putut să izoleze antigenii comuni, din diferitele specii de himenoptere, pornind de la veninul purificat.

În ce priveşte anticorpii, trebuie relevat că mai multe tipuri de imunoglobuline cu funcţie anticorpală sînt sintetizate ca răspuns la înţepăturile de albină şi viespe. Unii indivizi inoculaţi posedă anticorpi circulanţi IgE reaginici, responsabili de alergia de tip I Coombs şi Gell, atopică şi anafilactică, cu posibilitatea transmiterii pasive prin reacţia Prausnitz-Küstner. S-au mai descris şi anticorpi precipitanţi IgG, care intervin în nefroza după înţepături de himenoptere, ca şi în unele rare manifestări ce îmbracă aspectul unei veritabile maladii de tip seric, după inoculare.

Indivizii manifestă o foarte mare variabilitate a răspunsului la înţepăturile acestor insecte, severitatea reacţiilor alergice fiind determinată de gradul lor de hipersensibilitate. Un crescător de albine, care se ocupă de mult timp de aceste insecte, care s-a sensibilizat şi s-a desensibilizat apoi faţă de veninul acestora, nu va prezenta după ce a fost înţepat decît cîteva papule puţin dureroase, în timp ce un alt individ poate fi înţepat o singură dată şi poate să

Scanned with OKEN Scanner

moară într-un interval de cîteva minute, printr-o reacţie anafilactică. Indivizii nou-veniţi într-o regiune pot dezvolta o sensibilizare severă, cu reacţii grave, într-un interval scurt de timp.

M. Leclerq şi J. Lecomte arată că accidentele de tip alergic declanşate de himenoptere se eşalonează în funcţie de gravitatea lor în felul următor:

1) Urticarie localizată la nivelul înţepăturii, cu apariţie rapidă, după 10—15′ şi dispariţie după cca 1—2 ore.

2) Urticarie întinsă, gigantă, care depăşeşte regiunea unde venînul a difuzat, care se complică cîteodată cu dispnee şi obstrucţie bronşică.

3) Urticarie gigantă cu reacţie cardiovasculară secundară, hipotensiune arterială şi tahicardie, sincopă, vărsături, cîteodată sindrom obstructiv supra-adăugat.

4) Colaps cardiovascular prin hipertensiune arterială, instalat de la început, manifestările cutanate fiind cel mai adesea suprimate. Acesta este şocul anafilactic.

În cazul în care predomină reacţia de tip anafilactic, se produce o scădere a presiunii arteriale cu colaps, senzaţie de anxietate, fenomene astmatice, respiraţia devine dificilă, uneori de tip Cheyne-Stokes şi se asociază cu cianoză şi paralizii ale muşchilor oculari. Pot apărea fibrilaţii musculare cu spasme musculare, uneori chiar paralizii. Starea de anxietate extremă se poate asocia cu tahicardie şi bradicardie, retenţie de urină sau pierderi de urină etc.

Uneori pot apărea manifestări gastrice, intestinale, febră etc.

În mare parte din cazuri vindecarea este rapidă, mai ales dacă se intervine imediat şi intensiv. Locul unde s-a produs înţepătura se umflă, se poate gangrena şi infecta uneori. Se recunoaşte în această progresiune a fenomenelor amintite simptomele unei autointoxicaţii histaminice din ce în ce mai severe, care în final poate ajunge la deces.

Accidente mortale. M. Leclerq şi J. Lecomte au adunat într-o recentă lucrare 241 de reacţii mortale după înţepături de himenoptere. Majoritatea sînt provenite din emisfera nordică. Din aceste cazuri, 188 au sucombat în urma unei singure înţepături şi 53 prin înţepături multiple. Vespidele au o anumită predominanţă în cazurile letale. Adulţii şi subiecţii în vîrstă sînt, mai mult decît copiii, victime ale acestor accidente letale. Înţepăturile intrabucale sînt datorite îndeosebi viespilor, ascunse în fructele muşcate sau ingurgitate cu diferite băuturi. Subiecţii au murit în colaps cardiovascular dacă decesul este brutal sau în comă completă, dacă supravieţuirea depăşeşte 24 de ore. Colapsul este întotdeauna provocat de ruptura barajelor arteriolare şi de o perturbare generalizată a permeabilităţii membranelor, care atrage o stază periferică cu edem. Vasele sînt rupte, ducînd la peteşii, hemoragii şi infractizări hemoragice. Decesul este adesea datorit atingerilor cerebrale masive sau unor focare diseminate în cele două emisfere. Atingerile tardive sînt de acelaşi tip ca şi cele acute. Anoxia legată de colapsul cardiovascular imediat este în final responsabilă de degenerescenţele cerebrale tardiv decelate.

Şocul anafilactic poate lua aspectul colapsului cardiovascular, al unei forme respiratorii cu bronhospasm şi stare de rău şi, cîteodată, a unui edem generalizat. Accidental, moartea poate să fie cîteodată datorită aspiraţiei vărsăturilor în timpul fazei de inconştienţă. S-au descris asemenea cazuri cu infecţii

Scanned with OKEN Scanner

ale căilor respiratorii sau asociate cu septicemii cu stafilococ. Au mai fost semnalate unele cazuri particulare de complicaţii nemortale ca: hemiplegii, afazii, nevrite etc. Cît priveşte diagnosticul diferenţial între manifestările toxice şi accidentele anafilactice, acesta se poate baza, aşa cum arată Leclerq şi Lecomte, pe următoarele consideraţii:

a) în absenţa oricărei sensibilizări, o înţepătură unică asupra pielii nu poate provoca moartea prin acţiune toxică;

b) un individ nesensibilizat nu prezintă decît reacţie localizată în dreptul înţepăturii;

c) o înveninare masivă pură, este consecinţa dezvoltării sincrone a unor atingeri cutanate multiple (dureri, edem cu vasodilataţie şi exsudaţie). În acest caz colapsul este în mare parte rezultatul pierderii de lichide cu hemoconcentraţie, atingerea renală fiind secundară hemolizei. Afectarea cerebrală depinde de resorbţia toxinelor encefalotrope;

d) manifestările de tip imunologic se declanşează foarte rapid şi la distanţă de locul inoculării. Manifestările sînt caracteristice atopiei, urticarie generalizată, bronhospasm, colaps vascular. Noţiunea de înţepături anterioare, prezenţa anticorpilor în plasmă etc., confirmă acest fapt.

Tratament. Terapia trebuie să fie instituită cît mai rapid posibil şi să ţină seama de simptomele majore (colaps vascular, bronhospasm etc.). Se apreciază că este mai eficient tratamentul polivalent simultan asociat, o medicaţie unică fiind incapabilă, cel mai adesea, să limiteze procesele în chestiune. Asupra acestor probleme terapeutice s-a insistat la capitolul privitor la şocul anafilactic. Este indicat a se supraveghea căile respiratorii şi a se împiedica blocarea lor prin bronhospasm şi lichide de edem (intubaţie sau traheotomie). Acul veninos, rămas în tegument, va fi scos cu precauţie pentru a se evita agravarea fenomenului.

Teste cutanate şi *hiposensibilizarea.* Testele cutanate sînt pozitive la subiecţii care au manifestat accidente de sensibilizare. Ele se efectuează cu diluţii foarte ridicate de venin purificat de ordinul $1 \cdot 10^{-9}$ şi concentraţia lor se creşte treptat. Interpretarea lor trebuie să ţină seama de anamneză pentru a evalua corect accidentele alergice la înţepături de himenoptere.

În ce priveşte desensibilizarea la extractul uneia din specii, trebuie arătat că ea nu va proteja obligatoriu împotriva înţepăturilor altor specii. De aceea, se recomandă ca atunci cînd nu se cunoaşte precis specia de insectă care a înţepat bolnavul, extractul folosit pentru desensibilizare să includă pentru a se obţine rezultate bune, cel puţin extrase antigenice din albină şi 3 tipuri de viespi. Desensibilizarea nu este codificată. Ea dă însă rezultate favorabile.

Păianjeni (*Arachnide*). Reacţiile cu caracter toxic prin înţepături de insecte sînt provocate cel mai frecvent de păianjeni. În ţările calde (Brazilia etc.), cei mai cunoscuţi şi mai veninoşi păianjeni, a căror muşcătură are consecinţe grave pentru om, sînt aşa-zişii „armadeiras" (*Phoneutria fera*), păianjeni vagabonzi care nu-şi ţes pînză şi *Tarantula* (*Licoza eritchrognata*). În aceste ţări, muşcăturile unor astfel de păianjeni, prin frecvenţa şi gravitatea lor, constituie o problemă importantă de sănătate publică.

În ţara noastră, numai cîteva specii (*Hogna singoriensis*, *Dolomedes chiracantua* etc.) pot produce, prin muşcătura lor, unele simptome locale

Scanned with OKEN Scanner

şi acelea trecătoare. Singurul gen răspîndit şi cunoscut în toată lumea a cărui muşcătură are consecinţe foarte grave este *Lactrodectus mactans* (văduva neagră) descris de Welck în 1837, care face parte din familia *Theridiidae*.

Acest păianjen foarte veninos, care are o otravă mai puternică decît a şarpelui cu clopoţei, trăieşte în cele două Americi, Asia Centrală, bazinul mediteraneean, în sudul URSS, în Jugoslavia, în special Istria etc.

Recent, dr. I. Vintilă şi dr. I. H. Fuhn au găsit şi descris şi în ţara noastră acest arahnid în Delta Dunării, la Letea şi C. A. Roseti, ca şi în insula Popina din Lacul Razelm. Aceşti autori au semnalat şi primul caz de neurotoxicoză provocată de *Latrodectus* în ţara noastră.

Astfel de cazuri pot fi letale într-o proporţie variind între 4 şi 6%, după diferiţi autori. La nevoie se poate recurge la ser antilatrodectic, care trebuie să se găsească la toate unităţile sanitare din zonele care constituie biotipul preferat al insectei.

Profilactic, este bine să fie cunoscută insecta, pentru a se evita muşcăturile sale. Dacă accidentul nu a putut fi evitat, ca măsură imediată trebuie ars locul muşcăturii.

Muşcături de şerpi. Speciile de şerpi veninoşi sînt numeroase în ţările tropicale şi ecuatoriale. În Europa, mai ales în sud-est (Jugoslavia, Grecia, Turcia) şi în unele regiuni din ţara noastră (Banat, Oltenia), trăieşte un şarpe veninos, *vipera ammodytes*. În mediul rural, în cursul verii, viperele constituie un adevărat pericol. Prezenţa lor activă este între martie şi octombrie, căci în timpul iernii hibernează. Viperele au un cap triunghiular, nas lung, cu desen special pe spate, coada scurtă. Dinţii lor sînt mobili şi se văd uşor în erecţie. Unii şerpi veninoşi secretă veninuri neurotoxice, alţii miotoxice. Viperele au un venin predominant vasculotoxic.

Şerpii veninoşi prezintă dinţi conectaţi cu glandele cu venin, în care se stochează saliva toxică. Cînd şarpele muşcă, muşchii din această regiune comprimă aceste glande, eliminînd veninul prin dinţi. În regiunile cunoscute ca infestate cu acest fel de şerpi, viperele sînt greu de observat, pentru că trăiesc în iarbă, sub tufişuri, în gropi, în pivniţe, printre stînci. În aceste zone se impune o atenţie deosebită în ce priveşte îmbrăcămintea şi încălţămintea potrivită (pantaloni lungi, bocanci), ca şi evitarea locurilor propice pentru şerpi.

Şerpii nu atacă niciodată fără a fi provocaţi. Nu trebuie să se încerce să se omoare şi să se prindă şerpi şi nici să se manipuleze şerpii morţi, avînd în vedere că viperele pot muşca şi la 1/2 oră după ce au fost omorîte. Din cauza bravadei şi a ignoranţei, copiii sînt cei mai expuşi. Bătrînii şi persoanele care au fost muşcate la faţă, la piept şi în zone puternic vascularizate sînt în situaţie mai periculoasă.

Lucrări experimentale de dată recentă (Reid, 1970) au dovedit că şerpii veninoşi au două tipuri de muşcături: a) muşcătura şarpelui în căutarea prăzii, cînd se introduce o cantitate mare de venin şi victima moare şi b) muşcătura defensivă, cînd se injectează o cantitate mică de venin, scopul şarpelui fiind să scape.

Studierea atentă a muşcăturilor de şarpe din diferite zone a arătat că la om este vorba, în general, de al doilea tip de muşcătură. Reid arată că mai mult de 1/2 din muşcăturile de vipere suferite de oameni au fost însoţite

Scanned with OKEN Scanner

de semne minime. În acest sens trebuie înţeles că muşcătura de viperă nu înseamnă şi implicit otrăvirea cu venin viperos.

Numai 1/4 din victime prezintă semne serioase generalizate de otrăvire, care ar putea avea un sfîrşit letal, dar sub un tratament adecvat aceasta se întîmplă foarte rar.

Simptomatologie. Trebuie spus că primul simptom după muşcătura de şarpe, indiferent dacă acesta a fost sau nu veninos, este o frică groaznică de o moarte repidă şi neplăcută, bolnavul aproape semiconştient, prezentînd tegumente palide, reci, puls rar, dispnee. În cazul în care şarpele nu este veninos, simptomele se rezolvă repede după injectarea unui placebo.

În cazul unei muşcături veninoase de viperă, la cîteva minute apare o inflamaţie locală însoţită de durere.

În cele mai multe cazuri, simptomatologia se reduce la aceste fenomene, la care se adaugă eventual greaţă, totul rezolvîndu-se în 1—2 zile. În cazuri moderate, survine vomă, ameţeli, transpiraţie, dureri abdominale, diaree şi după 1/2 oră poate apărea colapsul şi, mai rar, tendinţa la sîngerare, dar de cele mai multe ori simptomele se rezolvă spontan în cîteva ore. Edemul şi inflamaţia se întind şi pot cuprinde în întregime membrul şi zone din trunchi, dar fără alte simptome generale.

Edemul violaceu sau palid, uneori cu cîteva bule, se rezolvă fără necroză în cîteva săptămîni, cu excepţia muşcăturii de viperă *atrox* care dă leziuni necrotice grave.

În otrăvirile grave, simptomul obişnuit este şocul persistent, cu sindrom hemoragic, spută sanguinolentă şi gingii sîngerînde. Sîngele, defibrinat, nu se mai coagulează. La alte tipuri de vipere nu s-au remarcat astfel de tulburări de coagulare. În formele grave şi în stadiile tîrzii, pot apărea paralizii şi contracţii musculare. Moartea survine rar. În cazul viperei *Ammodytes*, ea pare să se datoreze şocului şi hemoragiei, nu se produce, de obicei, înainte de 24—48 de ore de la muşcătură, timp suficient pentru a aplica tratamentul necesar pentru a preveni sfîrşitul letal.

Măsuri de prim ajutor şi tratamentul muşcăturii de viperă. Măsurile de prim ajutor vor fi luate de victimă sau de cei din jurul său, pînă la primirea ajutorului medical. Este de preferat ca bolnavul să fie transportat de urgenţă la spital. Dintr-un început este foarte important să se liniştească bolnavul. Unii recomandă ca utile în această etapă aspirina şi o cantitate moderată de alcool. Locul muşcăturii se şterge şi se acoperă cu un pansament sau o batistă.

H. Alistairs arată că nu este recomandabil să se incizeze sau să se sugă muşcătura, pentru că aceste manevre pot infecta locul şi pot agrava hemoragia. Korting recomandă, dimpotrivă, sîngerarea şi excizia regiunii, eventual îngheţare locală, deşi arată autorul, prin aceste mijloace nu se poate asigura o protecţie antitoxică sigură. Aplicarea unui garou, în muşcăturile localizate la extremităţi, deasupra locului muşcăturii, poate să întîrzie, fără să prevină complet, trecerea veninului în circulaţia generală. Dacă la 10 minute de la muşcătură nu apare nici o reacţie locală, înseamnă că nu a fost introdus venin şi deci garoul nu mai este necesar. Dacă se ştie că ajutorul medical nu poate să întîrzie mai mult de 1/2 oră, aplicarea garoului nu este necesară, arată H. Alistairs, nici în cazul apariţiei unei reacţii locale. Membrul cu garou

Scanned with OKEN Scanner

se deplasează cît mai puţin posibil deoarece prin mişcări se poate facilita răspîndirea veninului. Şarpele se ridică numai dacă a fost omorît, altfel se va aduce la cunoştinţa autorităţilor locale spre a lua măsuri de prinderea lui.

Tratamentul propriu-zis. Idealul terapiei acestor accidente grave constă în administrarea rapidă a serului antitoxinic specific, antiviperos. Acest ser imunospecific este foarte activ şi, administrat rapid, previne reacţiile generale grave şi poate ameliora toate simptomele intoxicării în chestiune. Serul poate da însă la rîndul lui reacţii anafilactice la persoanele sensibilizate, mergînd uneori pînă la sfîrşit letal. Nu trebuie manipulat decît de medic, cu toate precauţiile necesare.

Serul antitoxic polivalent al casei Behring, preparat pe cal, are acţiune faţă de majoritatea veninurilor de şerpi din Europa. Desigur sînt preparate şi seruri faţă de veninurile de diferite specii de şerpi şi din alte continente. Înainte de administrarea serului specific, se va face o testare prealabilă cu diluţia 1/10. Bolnavul va fi urmărit 30 de minute, apoi se injectează serul. În cazurile grave, se administrează direct serul i. v., în doze de 40 ml sau mai mult. Se injectează de asemenea în jurul muşcăturii, în mai multe locuri, i.m. cîte 10 ml ser. Dozele vor fi cu atît mai mari cu cît a trecut mai mult timp de la muşcătură. Se iau măsuri pentru combaterea colapsului şi refacerea volumului sanguin, folosindu-se medicaţiile adecvate despre care s-a vorbit pe larg la şocul anafilactic, ca şi pentru profilaxia infecţiilor secundare.

Bibliografie

ALISTAIRS H. — Muşcături de şerpi. *The Practitioner*, 1971, 206, 1235.

COLŢOIU AL., MATEESCU D., DIACONU J. — Reacţii grave la înţepături de insecte. *Derm.-Vener.*, 1968, 4, p. 343.

FOURNIER ET. — Muşcături şi înţepături veninoase. Semne şi tratament, *Rev. Prat. (Paris)*, 1965, vol. 14, p. 147.

KORTING G. W., BREHM — Dermatologische Notfälle, G. Thieme Verlag-Stuttgart, 1967.

HARMAN R. — Muşcături şi înţepături de insecte. *The Practitioner*, 206, nr. 1 235, p. 595—602.

LECLERCQ M. şi LECOMTE J. — Sur les accidents graves provoqués par les piqûres d'hyménopteres aculéalés. *Spectrum*, vol. 18, nr. 2.

LYON J. B. — Muşcături şi înţepături de insecte. *The Practitioner*, 1968, 200, nr. 1 199, p. 670—677.

Scanned with OKEN Scanner

Probleme de urgenţă ridicate de infecţia sifilitică

Sifilisul este o boală venerică de o mare gravitate pe plan social şi individual, care a constituit de-a lungul veacurilor unul dintre cele mai mari flagele şi calamităţi ce s-au abătut asupra omenirii.

Pe plan social, prin marea contagiozitate a manifestărilor sale primo-secundare, această boală este susceptibilă de mari răspîndiri în mase, iar prin posibilitatea de a fi transmisă descendenţilor ipotechează asupra sănătăţii generaţiilor viitoare.

Din punct de vedere individual, adevăratul pericol al bolii îl constituie urmările sale îndepărtate, sifilisul visceral tardiv cu manifestările nervoase, cardiovasculare etc., care din fericire, datorită progreselor terapeutice, se întîlnesc astăzi din ce în ce mai rar.

Recrudescenţa din ultimii 10—15 ani a acestei serioase boli veneriene, recrudescenţă la baza căreia stau ca mărturie de necontestat statisticile din toate ţările, ca şi experienţa din practica curentă a oricărui medic, ridică o chestiune esenţială de cea mai mare importanţă şi actualitate, ca o veritabilă problemă de urgenţă, necesitatea depistării precoce a sifilisului primo-secundar, aplicarea unei terapii curative rapide acestor manifestări şi supunerea lor tratamentului profilactic a contacţilor.

Cîteva aspecte şi probleme ale epidemiei actuale de sifilis

În ţara noastră, în strînsă legătură cu condiţiile create de desfăşurarea primului război mondial, sifilisul a cunoscut o ascensiune bruscă, numărul bolnavilor triplîndu-se în cîţiva ani atingînd în 1921 cifra anuală de 24 970 cazuri cu extindere în special în mediul rural.

Scanned with OKEN Scanner

În lipsa unei măsuri eficiente de combatere din partea organelor în drept numărul cazurilor a crescut progresiv, ajungînd în 1934 la 224 843, dintre care 48 707 cazuri noi. După această dată situaţia morbidităţii prin sifilis s-a mai îmbunătăţit într-o anumită măsură pînă la izbucnirea celui de-al doilea război mondial, cînd s-a produs o nouă şi puternică recrudescenţă, ce a cunoscut un mers progresiv în tot timpul războiului.

Odată cu instaurarea regimului de democraţie populară în ţara noastră, cunoscîndu-se gravitatea situaţiei moştenite, s-a procedat la luarea grabnică de măsuri pentru combaterea şi prevenirea sifilisului.

Astfel, începînd din 1948 curba morbidităţii de sifilis a început să scadă. În 1950 morbiditatea prin sifilis recent la noi era de 64,2 $^0/_{0000}$. Roadele acţiunilor organizate de regimul democrat popular au început să se facă cunoscute ajungîndu-se la o scădere progresivă rapidă a cazurilor noi de sifilis recent între 1950—1955 şi la o scădere mai lentă între 1956—1962. În acest din urmă an s-a înregistrat cel mai redus număr de îmbolnăviri prin sifilisul recent, 5,1 $^0/_{0000}$ de locuitori.

După 1960 în mai toate ţările lumii, iar în ţara noastră după 1962 sifilisul cunoaşte o recrudescenţă epidemiologică mondială.

Astfel, numărul îmbolnăvirilor a crescut între 1960—1970 de 8 ori în Portugalia (de la 20 $^0/_{0000}$ la 160 $^0/_{000}$), de 3 ori în Polonia (de la 60 $^0/_{0000}$ la 180 $^0/_{0000}$), s-a dublat în Franţa, în Suedia, în Norvegia. Creşteri mai puţin importante s-au semnalat mai în toate ţările lumii.

Şi în ţara noastră începînd din anul 1962, sifilisul a cunoscut o creştere lentă dar permanentă pînă în anul 1972, de cînd se înregistrează iarăşi scăderi de morbiditate de la an la an.

Pare paradoxal că această exacerbare a sifilisului a apărut într-o perioadă de pace şi progres în multiple domenii în ştiinţă, cultură, sănătatea publică etc.

Trebuie arătat însă că odată cu marile realizări obţinute în diversele domenii ale activităţii umane au apărut şi mari transformări din punct de vedere demografic, social-economic şi de comportament (moral, psihologic şi social), care au concurat la creşterea incidenţei prin sifilis şi alte boli venerice.

Aşa cum arată un raport al O.M.S., creşterea incidenţei bolilor venerice din ultima vreme este rezultatul evoluţiei demografice actuale.

Mobilitatea crescută a populaţiei prin urbanizare şi industrializare are un rol important. În Occident, migrarea mîinii de lucru este de asemenea un factor important. În 1970, erau înregistrate în Europa Vestică 6 000 000 de lucrători emigranţi la care incidenţa bolilor venerice era de 30 de ori mai crescută decît la restul populaţiei locale. Dezvoltarea economico-industrială duce la apariţia, staţionarea temporară şi circulaţia intensă a unor grupuri compacte de muncitori proveniţi din mediul rural, colectivităţi cu anumite particularităţi medico-sociale de cazare şi despărţiţi perioade îndelungate de familii. Aceştia şi toţi cei care prin natura profesiei lor se deplasează timp îndelungat în afara mediului familial sînt mai expuşi la contractarea infecţiei veneriene. Morbiditatea prin sifilis recent în marile centre urbane, cu aglomeraţie şi mişcare rapidă de populaţie în anii din urmă, este de 4—6 ori mai mare decît în mediul rural.

Scanned with OKEN Scanner

În ultima vreme un aspect demografic cunoscut și relevat de specialiștii din diverse țări îl constituie creșterea rapidă a populației cu predominanța tineretului și creșterea longevității sexuale între altele și printr-o maturitate precoce. Așa se explică de ce sifilisul, boală transmisibilă în care un rol foarte important revine comportamentului sexual, înregistrează valorile de morbiditate cele mai ridicate la vîrste tinere (20—25 de ani), observîndu-se o creștere a incidenței sale și la grupa de vîrstă de 15—19 ani. Necunoașterea și ignorarea pericolului contractării sifilisului, în special de tineri, insuficienta educație sanitară și sexuală, minimalizarea fricii de boală prin ușoara accesibilitate a medicamentelor și mai ales modificarea comportamentului sexual datorită anumitor elemente negative ale vieții moderne, sînt factori care determină apariția unui mare număr de îmbolnăviri în rîndul tineretului.

Un rol important în creșterea morbidității prin sifilis îl au legăturile sexuale întîmplătoare, cu persoane necunoscute. Apariția și eventuala persistență a unor surse potențiale polivalente de sifilis recent, greu de identificat și de supravegheat medical datorită mobilității lor și ușurinței cu care stabilesc contacte întîmplătoare multiple, surse ce sînt cel mai adesea femei fără ocupații, constituie una dintre cauzele foarte importante ale răspîndirii infecției sifilitice.

Pe de altă parte, trebuie arătat că aproape două treimi din bolnavi de sifilis sînt necăsătoriți.

Alături de acești factori, un rol în recrudescența epidemiei de sifilis l-a avut fără îndoială și diminuarea atenției asupra pericolului venerian, relaxarea luptei antiveneriene după scăderea rapidă a morbidității prin această boală pînă în 1962, prin utilizarea largă a penicilinoterapiei, autoliniștirea, insuficienta instruire a personalului medico-sanitar în acest domeniu etc.

Sifilisul este o boală infecțioasă cu o perioadă contagioasă prelungită, care poate dura, în cazurile netratate, luni și chiar ani de zile. În tot acest interval, bolnavul, valid în aparență, își poate continua fără nici o știrbire, felul de viață obișnuit, inclusiv practica relațiilor sexuale, constituind un adevărat focar ambulant de infecție, capabil să împrăștie boala în jurul lui. Virtual, un bolnav de sifilis poate fi contat contagios din chiar momentul contaminării sale și pînă la completa lui vindecare. Adevăratele izvoare de propagarea sifilisului sînt reprezentate însă, fără discuție, de leziunile deschise ale perioadelor primară și secundară, atît de bogate în spirochete. Contagiunea în sifilis este în mod obișnuit directă, dat fiind slaba rezistență a treponemei în mediul ambiant, unde se distruge rapid, la uscăciune sau la contactul cu antisepticele uzuale, săpun, alcool, sublimat.

În categoria de leziuni contagioase intră sifilisul primar, sifilidele secundare erodate, genitale, perianale etc. ca și cele ale cavității bucale. Un interes deosebit prezintă leziunile secundare de recidivă care se observă la bolnavii timp îndelungat nedepistați și ca atare netratați, fapt ce face din ei focare de infecții de durată. În cursul perioadei secundare a sifilisului, nu numai leziunile deschise cutaneomucoase sînt contagioase, ci și unele elemente și produse de secreție ale organismului infectat ca sîngele, sperma, laptele etc., ce pot constitui în anumite împrejurări punctul de plecare al unei infecții luetice.

Scanned with OKEN Scanner

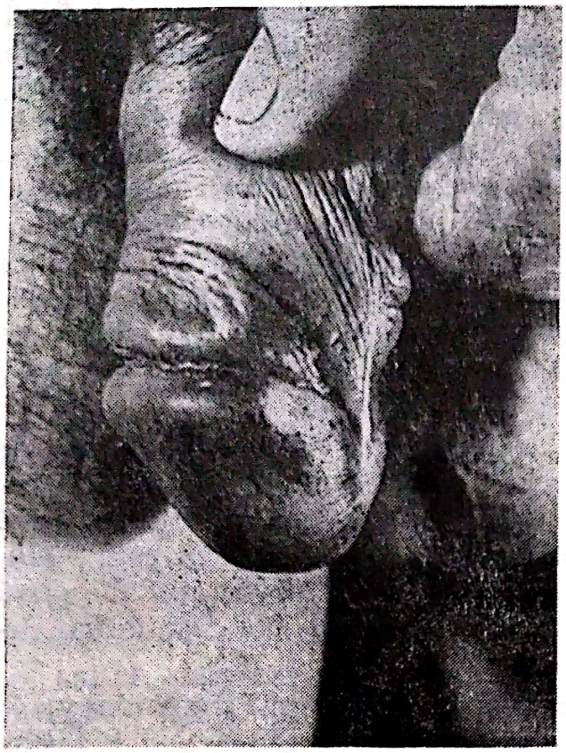


Fig. 40 — *Sifilom penian tipic.*

Sifilisul primar sau perioada primară a sifilisului se manifestă prin sifilomul primar sau şancrul tare şi adenopatia satelită. *Sifilomul primar*, manifestarea iniţială cutanată sau mucoasă a sifilisului, apare după o perioadă de incubaţie de 21—25 de zile de la contactul infectant sub forma unei pete mici. După 8—10 zile de la apariţie sifilomul ia aspectul caracteristic al unei eroziuni rotund-ovalare, cu margini ce se pierd în ţesuturile sănătoase, cu suprafaţa netedă, curată, acoperită de o serozitate ce prin uscare îi dă un luciu mat, caracteristic (fig. 40). Leziunea este neinflamatorie, nedureroasă, cu baza indurată. Durata indurației este mai mare ca cea a şancrului, ea persistînd uneori 2 — 3 luni şi constituind un important element de diagnostic retrospectiv.

În afara formei tipice, şancrul sifilitic poate îmbrăca uneori forme atipice: pitice în încreţiturile mucoasei vulvo-vaginale; difteroid, de asemenea pe mucoasa genitală; fisurar pe limbă sau anus; crustos, hipertrofic, pe tegumente etc. În aproximativ 93% din cazuri, sediul şancrului sifilitic este genital, restul de 7% fiind extragenitale. Uneori, absenţa perioadei primare se datorează localizării criptice a şancrului pe endosalpinx, endocervixul uterin etc. Este vorba de un sifilom criptotopic.

În 70—80% din cazuri, şancrele sifilitice sînt leziuni unice, în rest pot fi multiple (2—3, rareori mai multe).

Adenopatia satelită reprezintă cel de al doilea simptom clinic obligatoriu în cadrul sifilisului primar. Ea survine după 7—8 zile de la apariţia şancrului primar şi este poliganglionară, mobilă, neaderentă pe planurile profunde, nedureroasă, aflegmazică, rezolutivă. Şi poate persista un timp după vindecarea spontană a unui sifilom netratat putînd astfel, prin simpla sa prezenţă, orienta un diagnostic retrospectiv.

Sediul său este în funcţie de topografia şancrului primar: inghinocrurală în şancrele genitale şi perigenitale; submaxilară în şancrele feţei, suboccipitală în şancrele pielii capului; suprahioidiană în şancrele limbii; axilară în şancrele mamelei; iliacă în şancrele colului uterin, epitrohleană în şancrele degetelor etc.

În unele cazuri, mai ales de sifiloame gigante ale regiunii genitale, de multe ori suprainfectate, adenopatia inghinală poate lua un caracter inflamator.

În ce priveşte manifestările clinice ale sifilisului recent, în ultimul deceniu în întreaga literatură sifiligrafică, au fost semnalate o serie de observaţii

Scanned with OKEN Scanner

privind unele aspecte clinice mai deosebite, atipice, ale sifilisului primar și secundar. Aproape totalitatea modificărilor în evoluția periodică clasică a sifilisului, în apariția unor manifestări clinice atipice, fruste, sînt datorite unor tratamente cu doze mici de antibiotice sau cu preparate cortizonice, medicații larg folosite cu sau fără recomandare medicală. Tratamentele insuficiente cu antibiotice pot decapita, masca sau întîrzia evoluția infecției luetice sau pot determina manifestări clinice atipice.

O problemă aparte ridică sifilisul decapitat, sau fără șancru. Acesta poate fi datorit unei infectări cu un număr redus de treponeme, în condiții de administrare de antibiotice treponemicide, întîmplător, pentru diverse afecțiuni în perioada de incubație sau în infecțiile realizate prin transfuzii. În ce privește depistarea și diagnosticarea sifilomului primar, trebuie reținut, dat fiind epidemia existentă de sifilis, că în orice leziune erodată sau ulcerată a mucoasei genitale de dată recentă trebuie suspectat un eventual șancru sifilitic, luîndu-se toate măsurile pentru precizarea diagnosticului. Diagnosticul diferențial al șancrului trebuie făcut cu: herpesul genital (buchet de vezicule care după rupere lasă o eroziune cu margini policiclice, neindurate; cu eroziunile traumatice (liniare sau zdrențuite, neindurate, dureroase); cu aftele genitale (ulcerații acoperite de un depozit alb gălbui cu lizereu carminat, dureroase); cu un șancru scabios (leziune ulcerocrustoasă, uneori indurată, care ridică probleme dificile pe care le lămurește numai ultramicroscopia); cu erupțiile medicamentoase (leziuni cutanate buloase, care se transformă repede în eroziuni superficiale, dureroase, neindurate); cu epiteliomul spinocelular care pune probleme dificile de diagnostic, elucidate de ultramicroscopie sau examenul histopatologic.

Diagnosticul clinic trebuie confirmat întotdeauna prin examenul ultramicroscopic din serozitatea recoltată de la suprafața șancrului. Acest examen nu are totuși o valoare absolută putînd fi negativ dacă bolnavul a fost tratat local cu antiseptice sau antibiotice. În asemenea cazuri, se repetă examenul ultramicroscopic după 48 de ore în care bolnavul nu trebuie să facă nici un fel de tratament. Puncția ganglionară este în asemenea cazuri utilă, avînd avantajul de a da un răspuns rapid, În cazurile cu ultramicroscopie negativă, diagnosticul va fi confirmat și precizat printr-o serie de investigații care, în acest stadiu, trebuie să cuprindă:

— reacțiile serologice clasice, cu solicitări de probe cantitative. Aceste reacții nu sînt pozitive decît după 15—20 de zile după apariția sifilomului;

— efectuarea testului de imunofluorescență (F.T.A.), examen foarte important în acest stadiu, el fiind pozitiv mult mai precoce. În ce privește dinamica anticorpilor imunofluorescenți, trebuie să arătăm că ei sînt primii anticorpi ce pot fi puși în evidență, la un titru slab, chiar la o săptămînă de la apariția sifilomului. Acești anticorpi imunofluorescenți specifici ating maximum în perioada secundară, după care descresc menținîndu-se la o valoare oscilantă. Dispariția lor în cadrul sifilisului primar tratat constituie o probă de vindecare.

Sifilisul secundar. Diagnosticul sifilisului secundar este mai ușor de precizat din unele puncte de vedere și mai dificil, adesea, din altele, pentru me-

Scanned with OKEN Scanner

dicul nespecializat în venerologie. Astfel, acest diagnostic apare uneori mai simplu, deoarece erupţia cu leziuni diseminate şi chiar generalizate este mai vizibilă. Leziunile se remarcă prin caracterul lor predominant papulos infiltrativ, de culoare roşie-arămie, cu localizări elective palmoplantare, anogenitale, pe faţă, în cavitatea bucală, ca şi prin asocierea cu o micropoliadenopatie generalizată sau localizată în particular în regiunea occipitotrapeziană.

Pe de altă parte însă, diagnosticul sifilisului secundar prezintă adesea dificultăţi, deoarece papulele sifilitice pot lua aspecte variate: psoriaziforme, lichenoide, variceliforme, necrotice, mai mult sau mai puţin extinse, putînd chiar lipsi, manifestările clinice rezumîndu-se numai la o alopecie, este drept foarte caracteristică, „în luminişuri".

De altfel, Instrucţiunile Ministerului Sănătăţii prevăd ca orice bolnav care prezintă erupţii diseminate nepruriginoase, cu evoluţia subacută, cu localizări preponderente în regiunile genitale, să fie trimis pentru precizarea diagnosticului la Serviciul dermatovenerian. Diagnosticul clinic va fi confirmat prin examen ultramicroscopic din leziuni, dar mai ales prin examenele serologice de rutină, care sînt totdeauna pozitive în sifilisul secundar.

În ce priveşte aspectele erupţiei secundare, la cazurile urmărite în Clinica I de dermatologie, s-au întîlnit aspecte clinice foarte variate.

Cele mai frecvente au fost sifilidele papuloase cu diversele lor tipuri (83%) (fig. 41) singure sau asociate cu alte tipuri eruptive cutanate sau mucoase. Rozeola a fost întîlnită în 30% din cazurile de sifilis secundar, iar la cîţiva bolnavi am întîlnit rozeolă de recidivă în formă granulară. Subliniem frecvenţa mai ridicată a unor tipuri de sifilide particulare, ca şi apariţia lor în secundarismul precoce: sifilide seboreice (8%), sifilide lichenoide (1,3%), corimbiforme, circinate. Ca aspecte clinice deosebite, deşi rare, menţionăm cîteva cazuri de sifilide varioliforme (fig. 42), variceliforme, care au pus în teren probleme de diagnostic, ca şi cîteva cazuri de sifilide secundare ulcerovegetante, care simulau o piodermită vegetantă etc.

Fig. 41 — *Sifilide eritematopapuloase.*

În ce priveşte localizarea, amintim frecvenţa leziunilor genitale în 50% şi perigenitale în 22% din cazuri, manifestări adesea erodate în aceste regiuni şi cu potenţial epidemiologic foarte ridicat. În cavitatea bucală, s-au întîlnit leziuni de secundarism în 10% din cazuri, plăci mucoase, erozive, opaline etc., iar în cîteva cazuri şi leziuni depapilate, în livadă cosită. Alopecia difuză sau în luminişuri a fost întîlnită în 2,5% din cazuri.

Dintre erupţiile secundare, o atenţie deosebită merită sifilidele palmo-

Scanned with OKEN Scanner

plantare. Manifestări rar întîlnite cu 20 de ani în urmă, abia în 3% din totalul cazurilor de sifilis secundar, sifilidele palmoplantare au constituit, în ultimii ani, unicile manifestări la 20,7% din totalul cazurilor de sifilis secundar (G. Nicolau).

Stoica le întîlneşte la 30% din cazurile de secundarism.

G. Nicolau arată că, în cazurile urmărite, 15% din bolnavi făcuseră anterior tratamente cu doze mici de antibiotice, iar 17% observaseră diferite leziuni genitale cu săptămîni sau luni înainte.

Tipul clinic al sifilidelor palmoplantare întîlnite de noi a variat începînd cu leziunile eritematopapuloase, papuloscuamoase, izolate sau în placarde difuze, apoi leziuni psoriaziforme, putînd simula o keratodermie, o dishidroză, un psoriazis, fapt ce poate explica, în unele cazuri, diagnosticul iniţial eronat.

Fig. 42 — *Sifilide varioliforme.*

Necesitatea unui tratament rapid al sifilisului primo-secundar

Tratamentul sifilisului primo-secundar, ca şi al celorlalte forme, se face cu penicilină şi numai în cazuri de intoleranţă la acest antibiotic se folosesc alte antibiotice: tetraciclină, eritromicină, cefalosporine. Acest tratament trebuie să răspundă aşa cum arată Şt. Gh. Nicolau, la următoarele două postulate:

— Să conducă pe plan individual la vindecarea definitivă a bolnavului, ferindu-l astfel de orice urmări îndepărtate ale bolii şi punîndu-l în acelaşi timp în situaţia de a putea crea o descendenţă sănătoasă.

— Să asigure, pe plan social, profilaxia publică prin sterilizarea şi închiderea cît mai rapidă a leziunilor contagioase, izvoare de propagare a bolii (profilaxie prin tratament).

Pentru a-şi atinge scopul acest tratament trebuie să se inspire din următoarele principii de bază:

— Să fie cît mai precoce.

— Să fie intens, puternic, cu doze eficiente, corespunzătoare, prevăzute în schemele în vigoare.

— Să fie suficient de prelungit, durata lui fiind adaptată perioadei bolii în care a fost instituit.

— Să fie condus sub un control serologic regulat.

Principalele argumente aduse în favoarea terapiei monomedicamentoase penicilinice, sînt:

1) Eficienţa foarte bună în toate formele de sifilis şi în special în sifilisul recent. Din punctul de vedere al resorbţiei simptomelor clinice, penicilina acţionează foarte prompt, mult mai prompt şi mai eficace decît toate celelalte preparate antiluetice, făcînd să dispară treponemele din leziunile contagioase după un interval de 6—12 ore de la prima injecţie.

2) Scurtarea tratamentului şi comoditatea aplicării lui, în special în cazul folosirii penicilinelor remanente.

3) Frecvenţa redusă a accidentelor intra- şi postterapeutice.

Ca urmare a experienţei acumulate de-a lungul aproape a trei decenii de tratament antiluetic, în care s-a folosit în asociere sau singură penicilina, a rezultatelor obţinute, în noiembrie 1973, la propunerea Centrului Dermato-Venerologic, Ministerul Sănătăţii a elaborat noi instrucţiuni privitoare la schemele de tratament al sifilisului, care au la bază terapia monomedicamentoasă penicilinică. Redăm mai jos noile scheme de tratament ale diverselor forme şi stadii de sifilis primo-secundar contagios, aşa cum sînt formulate în instrucţiunile din 1973.

Sifilom primar seronegativ

Ziua 1 = Penicilină G crist. 200 000 U.I. (25 000+25 000+ 25 000+ +100 000)
Ziua 2 = Penicilină G crist. 800 000 U.I. (4 ×200 000)
Ziua 3 = Penicilină G crist. 1 200 000 U.I. (4 ×300 000)
Ziua 4 = Penicilină G crist. 1 200 000 U.I.
Ziua 5 = Penicilină G crist. 1 200 000 U.I.
Ziua 6 = Penicilină G crist. 200 000 U.I. + Moldamin 1 200 000 U.I.
Ziua 7 = —
Ziua 8 = —
Ziua 9 = Moldamin 1 200 000 U.I.
Ziua 10 = —
Ziua 11 = —
Ziua 12 = Moldamin 1 200 000 U.I.
Ziua 13 = —
Ziua 14 = —
Ziua 15 = Moldamin 1 200 000 U.I.
Ziua 16 = —
Ziua 17 = —
Ziua 18 = Moldamin 1 200 000 U.I.
Ziua 19 = —
Ziua 20 = —
Ziua 21 = Moldamin 1 200 000 U.I.

Total 12 mega U.I. penicilină

Scanned with OKEN Scanner

— Supraveghere 2 ani (trimestrial în primul an şi semestrial în al doilea an).

— Dacă Moldaminul nu este tolerat, în a 5-a zi de la ultima injecţie cu Moldamin se reia penicilina G crist. pînă la un total de 20 de zile de la începutul tratamentului.

Sifilis primar seropozitiv, contacţii netrataţi ai bolnavilor de sifilis la care s-a produs pozitivarea serologică, sifilis secundar la care a apărut numai rozeola

Ziua 1 =	Penicilină G cristalizată	200 000 U.I. (25 000+25 000+ +50 000+100 000)
Ziua 2 =	„ „	800 000 U.I. (4 ×200 000)
Ziua 3 =	„ „	1 200 000 U.I. (4 ×300 000)
Ziua 4 =	„ „	1 200 000 U.I.
Ziua 5 =	„ „	1 200 000 U.I.
Ziua 6 =	„ „	1 200 000 U.I.
Ziua 7 =	„ „	1 200 000 U.I.
Ziua 8 =	„ „	1 200 000 U.I.
Ziua 9 =	„ „	200 000 U.I. + Moldamin 1 200 000 U.I.
Ziua 10 =	—	
Ziua 11 =	—	
Ziua 12 =	Moldamin 1 200 000 U.I.	
Ziua 13 =	—	
Ziua 14 =	—	
Ziua 15 =	Moldamin 1 200 000 U.I.	
Ziua 16 =	—	
Ziua 17 =	—	
Ziua 18 =	Moldamin 1 200 000 U.I.	
Ziua 19 =	—	
Ziua 20 =	—	
Ziua 21 =	Moldamin 1 200 000 U.I.	
Ziua 22 =	—	
Ziua 23 =	—	
Ziua 24 =	Moldamin 1 200 000 U.I.	
Ziua 25 =	—	
Ziua 26 =	—	
Ziua 27 =	Moldamin 1 200 000 U.I.	
Ziua 28 =	—	
Ziua 29 =	—	
Ziua 30 =	Moldamin 1 200 000 U.I.	

Total 18 mega U.I. penicilină

— Supraveghere 2 ani (trimestrial în primul an şi semestrial în al doilea an) primul examen serologic la 90 zile de la prima injecţie.

— Dacă Moldamin nu este tolerat, în a 5-a zi de la ultima injecţie de Moldamin, se reia penicilina G crist. 1 200 000 U.I./zi pînă în ziua 24 de la începutul tratamentului (inclusiv).

Scanned with OKEN Scanner

Sifilis secundar, surse de contaminare, sifilis terţiar cutanat sau/şi osos

Ziua 1 =	Penicilină G cristalizată	200 000 U.I.	(25 000+25 000+ +50 000+100 000)
Ziua 2 =	„	„ 800 000 U.I.	(4 ×200 000)
Ziua 3 =	„	„ 1 200 000 U.I.	(4 ×300 000)
Ziua 4 =	„	„ 1 200 000 U.I.	
Ziua 5 =	„	„ 1 200 000 U.I.	
Ziua 6 =	„	„ 1 200 000 U.I.	
Ziua 7 =	„	„ 1 200 000 U.I.	
Ziua 8 =	„	„ 1 200 000 U.I.	
Ziua 9 =	„	„ 1 200 000 U.I.	
Ziua 10 =	„	„ 1 200 000 U.I.	
Ziua 11 =	„	„ 1 200 000 U.I.	
Ziua 12 =	„	„ 1 200 000 U.I.	
Ziua 13 =	„	„ 1 200 000 U.I.	+ Moldamin 1 200 000 U.I.
Ziua 14 =	—		
Ziua 15 =	—		
Ziua 16 =	Moldamin 1 200 000 U.I.		
Ziua 17 =	—		
Ziua 18 =	—		
Ziua 19 =	Moldamin 1 200 000 U.I.		
Ziua 20 =	—		
Ziua 21 =	—		
Ziua 22 =	Moldamin 1 200 000 U.I.		
Ziua 23 =	—		
Ziua 24 =	—		
Ziua 25 =	Moldamin 1 200 000 U.I.		
Ziua 26 =	—		
Ziua 27 =	—		
Ziua 28 =	Moldamin 1 200 000 U.I.		
Ziua 29 =	—		
Ziua 30 =	—		
Ziua 31 =	Moldamin 1 200 000 U.I.		
Ziua 32 =	—		
Ziua 33 =	—		
Ziua 34 =	Moldamin 1 200 000 U.I.		
Ziua 35 =	—		
Ziua 36 =	—		
Ziua 37 =	Moldamin 1 200 000 U.I.		
	Total 24 mega U.I.		

— După 2 săptămîni pauză, încă 15 injecţii Moldamin (15 ×1 200 000 = =18 mega U.I. în 43 de zile).

— Supraveghere 3 ani = primul examen serologic la sfîrşitul seriei a II-a (94 de zile de la prima injecţie).

Scanned with OKEN Scanner

— Dacă Moldamin nu este tolerat, în ziua a 5-a de la ultima injecţie se reia penicilina G cristalizată (1 200 000 U.I./zi), în total 40 de zile de la începutul tratamentului.

În ce priveşte farmacodinamia antitreponemică a penicilinei, s-a demonstrat că antibioticul acţionează asupra spirochetelor numai în faza lor de diviziune şi înmulţire. Ciclul sau intervalul de diviziune al acestui parazit este de 30—33 de ore.

Penicilina, ca urmare a asemănării structurale cu d-alanina dipeptidul care serveşte la formarea firelor transversale din structura peretelui treponemei, blochează funcţia de sinteză a transpeptidazelor şi provoacă fixarea ireversibilă a acestor enzime. Transpeptidazele sînt indispensabile în formarea fibrelor transversale ale peretelui celular, din etapa de diviziune a spirochetelor.

În practica terapeutică, majoritatea sifiligrafilor preconizează, ca măsură de siguranţă, realizarea unei concentraţii eficiente de penicilină o perioadă de timp care să depăşească cu mult un ciclu de diviziune al spirochetelor.

Astfel, Kern recomandă o concentraţie optimă *in vivo* de 0,2 U.I./ml, care reprezintă de 10 ori cea necesară *in vitro*.

În fazele mai înaintate ale infecţiei sifilitice (sifilisul terţiar, sifilisul latent tardiv), datorită fenomenelor imunologice şi ritmului încetinit de diviziune al spirochetelor, penicilina nu mai reuşeşte sterilizarea organismului într-o singură cură. În aceste faze sînt necesare tratamente mai îndelungate, practicate în special cu ocazia recidivelor clinice şi serologice, manifestări care trădează o reluare a activităţii de multiplicare a treponemelor.

În ce priveşte reacţiile Herxheimer, acestea sînt foarte rare în cazurile la care tratamentul penicilinic a fost început cu doze mici şi, după părerea noastră, nu justifică o corticoterapie sistematică la începutul seriilor. R.Touraine, în acelaşi sens, recomandă la femeile gravide şi la pacienţii cu diverse tare organice care au contractat o infecţie sifilitică, adăugarea unui corticoid injectabil, în doză de 20 mg, în primele 2 zile de tratament penicilinic.

Dacă pacientul declară că a prezentat în trecut o intoleranţă la penicilină, acest antibiotic trebuie evitat.

Gravitatea accidentelor precoce de tipul şocului anafilactic etc. este prea importantă pentru un asemenea risc, cu atît mai inutil cu cît există şi alte antibiotice active.

Sînt indicate astfel mai ales tetraciclina sau eritromicina în doze de 2 g pe zi, timp de 15—30 de zile, o serie, desigur cu o eficienţă nu atît de sigură ca aceea a penicilinei. Oricare ar fi tratamentul utilizat, se impune o supraveghere serologică sistematică, prin reacţiile clasice la fiecare 3 luni pînă la negativare şi apoi un test de imunofluorescenţă pentru control.

Ancheta epidemiologică — metodă majoră în depistarea sifilisului. Tratamentul preventiv al sifilisului

Dintre toate metodele de depistare activă, ancheta epidemiologică sau munca antiepidemică în focar este aceea care dă cele mai bune rezultate.

Scanned with OKEN Scanner

Din punct de vedere metodologic, ancheta epidemiologică are de îndeplinit următoarele sarcini importante:

— descoperirea cazurilor noi de îmbolnăvire, a sursei de contaminare și a eventualilor contacți ai bolnavului în chestiune;

— izolarea într-un staționar de specialitate în vederea tratamentului a cazurilor recente și supunerea la tratament preventiv a contacților fără leziuni aparente.

Ancheta epidemiologică se efectuează de către asistente de ocrotire specializate în problemă, sub directa îndrumare a medicilor de specialitate. Ea trebuie condusă cu tact, cu iscusință și perseverență, căutînd a dobîndi încrederea și colaborarea activă a pacientului, spre a-l pune în condiții psihologice optime pentru ca acesta să intre pe calea mărturisirilor sincere, detaliate, spre a duce cu succes deplin munca antiepidemică în focar și descoperirea în lanț a îmbolnăvirilor eventuale. Această operație delicată, presupune, pe lîngă însușirile arătate, o perfectă cunoaștere a epidemiologiei sifilisului, anchetatorul trebuind să știe să exploateze la maximum cele mai vagi indicii căpătate.

Tehnica depistării sursei și contacților. În fața oricărui caz nou de infecție luetică, se caută în primul rînd precizarea izvorului acestei infecții, fapt ce necesită o determinare cît mai precisă a datei contactului infectant. Ușor de rezolvat la unii bolnavi, această determinare este dificilă la persoane cu raporturi sexuale multiple. Anchetatoarea se va interesa dacă bolnavul a urmat din întîmplare între timp un tratament cu penicilină, cu ocazia unei infecții oarecare și care ar fi putut întîrzia evoluția naturală a sifilisului. După lămurirea bolnavului asupra scopului anchetei și contribuției pe care el o poate aduce la asanarea focarului, se va insista să declare toate persoanele cu care a avut raporturi sexuale în perioada corespunzătoare îmbolnăvirii sale, în scopul identificării sursei sale de contagiune.

Trebuie socotită drept sursă de contaminare persoana care prezintă semne clinice sau serologice într-un stadiu mai înaintat decît ale bolnavului anchetat. Pentru ca activitatea antiepidemică în focar să fie completă, pentru ca lanțul de contagiune în legătură cu bolnavul nostru, să fie în întregime tăiat, trebuie stabiliți și descoperiți toți contacții sexuali pe care el i-a avut din momentul îmbolnăvirii pînă la internare. După obținerea acestor date, se trece la munca de teren pentru depistarea sursei și contacților declarați.

Sursa de îmbolnăvire și contacții găsiți bolnavi vor fi imediat internați în vederea începerii tratamentului, iar contacții care nu prezintă semne aparente de boală vor fi supuși tratamentului preventiv.

Tratamentul preventiv

a) *În primele 7 zile* de la contactul infectant:

Ziua 1=1 200 000 U.I. Efitard
Ziua 2=1 200 000 U.I. Efitard
Ziua 3=1 200 000 U.I. Efitard
Ziua 4=1 200 000 U.I. Efitard
Ziua 5=1 000 000 U.I. Moldamin

Total 6 mega U.I. penicilină

Scanned with OKEN Scanner

b) *La mai mult de 7 zile* de la contactul infectant:

Ziua 1=1 200 000 U.I. Moldamin
Ziua 2= —
Ziua 3= —
Ziua 4=1 200 000 U.I. Moldamin
Ziua 5= —
Ziua 6= —
Ziua 7=1 200 000 U.I. Moldamin
Ziua 8= —
Ziua 9= —
Ziua 10=1 200 000 U.I. Moldamin
Ziua 11= —
Ziua 12= —
Ziua 13=1 200 000 U.I. Moldamin
Ziua 14= —
Ziua 15= —
Ziua 16=1 200 000 U.I. Moldamin
Ziua 17= —
Ziua 18= —
Ziua 19=1 200 000 U.I. Moldamin
Ziua 20= —
Ziua 21= —
Ziua 22=1 200 000 U.I. Moldamin

Total 9,6 mega U.I. penicilină

— Dacă Moldaminul nu este tolerat, în a 5-a zi de la ultima injecţie se începe administrarea de penicilină G sau Efitard (1 200 000 U.I./zi), pînă la o durată totală de 22 zile de la prima injecţie.

— Dacă nu este tolerată penicilina, bolnavul se ţine sub supraveghere.

Teste rapide în serodiagnosticul sifilisului. În scopul depistării rapide a unei infecţii sifilitice ignorate, se pot executa microreacţii cu antigene cardiolipinice (V.D.R.L. sau Kline), ca şi aşa-numitul „diagnostic rapid al sifilisului în plasmă".

O.M.S. prin Comitetul pentru treponematoze, subsecţia serologică, a ajuns la concluzia că pentru depistările în masă, în serii mari, cea mai utilă şi mai economică metodă este microreacţia cu antigen cardiolipinic V.D.R.L., ca şi microreacţia Kline.

Marea sensibilitate a acestor microreacţii face ca ele să fie o sită de cernere „deasă", încît să reţină un număr cît mai mare din cazurile de sifilis, chiar latent şi tratat, însă şi o proporţie de 6—8% de rezultate fals pozitive serologic, în marea lor majoritate de o slabă intensitate. Întrucît toate serurile care au prezentat chiar numai un rezultat dubios, slab pozitiv, trebuie cerce-

Scanned with OKEN Scanner

tate mai departe printr-o largă baterie serologică, cele fals pozitive vor putea fi deosebite, deoarece la reacţiile de control vor arăta rezultate negative.

Microreacţiile prezintă o serie de avantaje faţă de reacţiile în tub, întrucît necesită o cantitate de 5 ori mai mică de ser de cercetat; pe de altă parte, folosesc o cantitate mai redusă de antigen, reprezentînd şi un grad de economie. În sfîrşit, tehnica de lucru a microreactiilor este mai simplă.

Microreacţia V.D.R.L. a devenit şi în ţara noastră *obligatorie* în examenele de serie, de depistare a sifilisului.

Încă din 1932, Burdon a propus şi experimentat *plasma* în locul serului, dar de abia lucrările lui Portony şi colab. (1957) au dus la o largă folosire a acesteia.

Ulterior (în 1960), Portony, Brewer şi Harris au realizat o microreacţie rapidă pe carton, cu recoltarea sîngelui din pulpa degetului şi cu o durată medie de =10′—12′.

La Centrul Dermato-Venerologic, G. Nicolau şi Florica Brăilescu au realizat microreacţia rapidă din plasmă pe lame de sticlă; comparată cu microreacţia V.D.R.L. pe 5 500 persoane s-au obţinut 96,1% concordanţe.

Valoarea metodei, sau mai exact utilitatea ei, constă din următoarele:

— practicarea ei este relativ uşoară, după un prealabil instructaj putîndu-se efectua la orice cabinet de consultaţie sau pe teren, la domiciliul bolnavului;

— rezultatul se obţine foarte repede, în 10′—12′;

— recoltarea sîngelui făcîndu-se din pulpa degetului, numai cîteva picături, este acceptată mai uşor de către pacienţi şi se pretează şi la examenele sugarilor şi a copiilor mici fără vene satisfăcătoare;

— trusa conţinînd tot ceea ce este necesar reacţiei este de dimensiuni reduse şi nu este costisitoare.

Tratamentul sifilisului gravidelor şi al sifilisului nou-născuţilor

Instrucţiunile privitoare la *tratamentul sifilisului gravidelor* prevăd că orice gravidă atinsă de manifestări sifilitice sau numai cu serologie pozitivă va fi supusă tratamentului antiluetic. La fel gravidele vechi sifilitice netratate sau insuficient tratate, vor fi supuse unui tratament penicilinic. Acest tratament trebuie instituit cît mai aproape de începutul sarcinii, iar în cazul contractării unui sifilis în cursul graviditătii, de îndată ce acesta a fost descoperit. Infecţia fătului se face în imensa majoritate a cazurilor prin intermediul circulaţiei placentare, începînd de la a 5-a lună, cînd cuirasa placentară a devenit permeabilă pentru spirochete.

Penicilina este un medicament de elecţie în cursul sifilisului gravidelor, datorită bunei sale tolerabilităţi şi difuzibilităţii sale excelente de la mamă la făt. Redăm mai jos schema prevăzută de instrucţiunile M.S. din noiembrie 1973 pentru tratamentul sifilisului gravidelor:

a) Sifilis căpătat în timpul graviditătii — conform formei clinice.

Scanned with OKEN Scanner

b) Sifilis tratat anterior:

Ziua 1	Penicilină crist. G	200 000 U.I.	(25 000+25 000+ +50 000+100 000)
Ziua 2	„ „	800 000 U.I.	(4×200 000)
Ziua 3	„ „	1 200 000 U.I.	(4×300 000)
Ziua 4	„ „	1 200 000 U.I.	
Ziua 5	„ „	1 200 000 U.I.	
Ziua 6	„ „	1 200 000 U.I.	
Ziua 7	„ „	1 200 000 U.I.	
Ziua 8	„ „	1 200 000 U.I.	
Ziua 9	„ „	1 200 000 U.I.	
Ziua 10	„ „	1 200 000 U.I.	
Ziua 11	„ „	1 200 000 U.I.	
Ziua 12	„ „	1 200 000 U.I.	
		Total 13 mega U.I.	

sau:

Ziua 1	Moldamin	1 200 000 U.I.
Ziua 2	—	
Ziua 3	—	
Ziua 4	Moldamin	1 200 000 U.I.
Ziua 5	—	
Ziua 6	—	
Ziua 7	Moldamin	1 200 000 U.I.
Ziua 8	—	
Ziua 9	—	
Ziua 10	Moldamin	1 200 000 U.I.
Ziua 11	—	
Ziua 12	—	
Ziua 13	Moldamin	1 200 000 U.I.
		Total 6 mega U.I.

Pentru a preîntîmpina eventualitatea unei reacţii Herxheimer „de organ", ce se traduce prin congestia uterului şi contracţii ale musculaturii acestui organ, care pot merge cîteodată pînă la avort, administrarea penicilinei va fi făcută în primele zile, aşa cum arată şi schemele prezentate mai sus, în doze fracţionate începînd cu 1/4 din doză şi mărindu-se apoi progresiv doza în caz de toleranţă perfectă. Unii preconizează şi corticoterapia. Sifilisul la femeia gravidă înainte de 5 luni nu pune probleme particulare. După această dată tratamentele utilizate pot fi aceleaşi dar este necesar ca ele să fie făcute sub o supraveghere medicală strictă, la care să se asocieze şi o corticoterapie, sistematică în scopul de a evita eventuale reacţii Herxheimer la făt (R. Touraine).

În caz de intoleranţă la penicilină, vor fi folosite alte antibiotice antispirochetice, dar care să nu aibă efect teratogen.

După naştere, tratamentul femeii va fi continuat în funcţie de forma clinică a bolii şi serologia ce o prezintă.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul sifilisului congenital. Sifilisul congenital precoce necesită un tratament cu penicilină, dar care trebuie făcut cu prudenţă, dată fiind gravitatea unor eventuale reacţii Herxheimer la aceşti copii. Asemenea reacţii se explică prin caracterul masiv al septicemiei spirochetice la nou-născut, tratamentele prea intense putînd provoca reacţii spirilare violente, uneori chiar letale, mai ales la copii hipotrofici, cu profunde atingeri viscerale.

Practic se poate spune că în sifilisul nou-născutului tratamentul trebuie să fie cu atît mai blînd, la început, cu cît situaţia bolii este mai grea. Pentru aceasta, penicilina ca medicament foarte activ nu va fi administrată decît în doze foarte mici, fracţionate. Iată mai jos schema de tratament a sifilisului congenital, care este sugestivă în acest sens:

a) *Sugari sub 4 kg nou-născuţi*

Ziua 1 = Penicilină G cristalizată 200 U.I. (2× 100)
Ziua 2 = „ „ 2 000 U.I. (2× 1 000)
Ziua 3 = „ „ 20 000 U.I. (2× 10 000)
Ziua 4 = „ „ 100 000 U.I. (2× 50 000)
Ziua 5 — 20 „ „ cîte 200 000 U.I. (2×100 000)

b) *Sugari de 4—9 kg*
20 de zile cîte 400 000 U.I. penicilină G crist. pe zi (2×200 000)

c) *Sugari peste 9 kg*
20 de zile cîte 800 000 U.I. penicilină cristalizată pe zi (2×400 000)

d) *Copii 2—7 ani*
6×600 000 U.I. Moldamin — o injecţie pe săptămînă (în 2 fese)
Pauză 2 săptămîni
Seria a II-a identică cu prima.

e) *Copii 7—12 ani*
6×1 200 000 Moldamin — o injecţie pe săptămînă (în 2 fese)
Pauză 2 săptămîni.
Seria a doua identică cu prima.

f) *Copii peste 12 ani (peste 32 kg)*
Ca la adult.

Supraveghere 5 ani — primul examen serologic la minimum 90 zile de la prima injecţie.

La copiii mici, este bine să se utilizeze numai penicilină G în soluţie apoasă, în doze minime şi progresiv crescute, cu corticoterapie asociată (R. Touraine).

Bibliografie

BAZEX A., CHIROUZE P. şi colab. — *Bull. Soc. franç. Derm. syphil.*, 1969, 76, 245—248.
* * * — Chronique O.M.S., Genève, 1971, 25, 6, 262—264.
CIVATTE J., GHORBI AL. R. — Les Cahiers de Médicine Nr. 15/1970, 1 273—1 278.
COLŢOIU AL., FORSEA D. — *Derm.-Ven.*, 1971, XVI, 267—270.

Scanned with OKEN Scanner

CONU A. — Dermatovenerologie. Ed. Did. şi Ped., Buc., 1970.
CONU A. — *Derm.-Ven.*, 1970, 1, 65—77.
CONU A., DĂNILĂ P. — *Derm.-Vener.*, 1970, 6, 529—534.
FRANDIN N., FORSEA D. — *Derm.-Vener.*, 1969, 6, 535.
FRANDIN N., FORSEA D. — *Derm.-Ven.*, 1970, 6, 548—549.
FRANÇOIS A. şi colab. — *Bul. soc. franç. syph.* 1970, 77, 6, 837.
GHEORGHIU GH., RĂDUŢOIU M., CORNEA R. — *Derm.-Vener.*, 1971, 4, 319—327.
GUDJENSSON H., SKOG E. — *Acta Derm.-Vener. (Stockh.)*, 1968, 48, 1, 15.
HOMORICEANU D., MINCU AL. — *Viaţa medicală*, 1969, 12, 739—799.
LEONARD M. B. — *Bul. soc. franç. Derm. Syph.*, 76, 2, 255—256.
LONGHIN SC., POPESCU A. — Biologia treponemei pallidum. Ed. Acad. R.S.R., Buc., 1969.
LONGHIN SC., ANTONESCU ST., POPESCU A. — Dermatologie. Ed. medicală, Bucureşti, 1971.
LONGHIN S. şi colab. — *Derm.-Vener.*, 1966, XI, 37—40.
LUPU V. — *Derm. Vener.*, 1969, XIV, 323—329.
MUNTEANU M. şi colab. — Dermatologische Monatschrift, 1971, 157, 8, 579—585.
NEGULESCU V. — *Viaţa medicală*, 1968, XV, 4, 245—250.
NICOLAU ST. GH. — Profilaxia şi tratamentul sifilisului. Ed. medicală, Bucureşti, 1959.
NICOLAU G. — *Viaţa medicală*, 1964, XI, 6, 401—407.
NICOLAU G., DĂNILĂ P. — *Viaţa Medicală*, 1970, XVII, 19, 889—900.
NICOLAU G., FLORICA BRĂILESCU — *Derm.-Vener.*, 1970, XV, 3, 239—248.
NICOLAU G., FLORICA BRĂILESCU — *Derm.-Vener.*, 1970, XV, 1, 37—41.
NICOLAU G., FLORICA BRĂILESCU — *Derm. Vener.*, 1970, XVI, 4, 313—317.
NICOLAU G. — *Derm. Vener.*, 1969, XIV, 5, 435—439.
NOAGHEA GH. — Bolile venerice, Ed. medicală, Bucureşti, 1971.
PELLEGRIN J., VISSIAN L. — Actualités syphyiligraphiques. Ed. Masson, Paris, 1968, 96.
POPESCU A. — *Derm. Vener.*, 1968, XIII, 146—149.
POPESCU A. — *Derm. Vener.*, 1967, XII, 4, 415—418.
PUTKONEN T. — *Brit. J. Vener. Dis.*, 1966, 42, 3, 181.
SKOG E., GUDJENSON H. — *Acta Derm. Vener. (Stockh.)*, 1966, 46, 2, 136.
* * * — Studiul bolilor venerice din R.S.R., 1970, Ed. Minist. Sănătăţii, Bucureşti, 1971.
TUDOSE M. — *Viaţa medicală*, 1970, 17, 19, 905—908.
VOICULESCU M. — Boli infecţioase. Ed. a II-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1971.
WALKER A. N. — *Brit. J. Vener. Dis.*, 1971, 47, 4, 259—262.
* * * — Maladies vénériennes. Santé du Monde OMS, 1969.

Scanned with OKEN Scanner

Infecţia gonococică

Aşa cum arată statisticile din întreaga lume, incidenţa infecţiei gonococice a crescut foarte mult în ultima vreme, reprezentînd o problemă-urgentă de sănătate publică. Potrivit datelor „Centrului de boli transmisibile" din Atlanta (SUA), gonococia este cea mai răspîndită boală infecţioasă, bacteriană a adultului, în această ţară.

Într-un raport recent al „Comitetului European de Sănătate Publică" al O.M.S. privind bolile veneriene, T. Guthe, referindu-se la gonoree, arată că, dacă în mod clasic, se recunoaşte că raportul între blenoragie şi sifilis ar fi de 10/1, aceasta a ajuns, relevă acelaşi autor, în ultimii ani, în unele ţări, la 50 de infecţii gonococice pentru un caz de sifilis. Printre ţările cu cea mai ridicată morbiditate, în anii din urmă se numără: Suedia cu 500 cazuri / 100 000 locuitori şi descrescînd, Danemarca cu 280/100 000 locuitori; SUA, 270/100 000; Polonia 180/100 000 etc. În ce priveşte ţara noastră, în 1973 se semnala o incidenţă de 170,3/100 000 locuitori. În acelaşi raport, se arată că au crescut şi complicaţiile gonoreei şi numărul de forme extragenitale: cutanate, bucale, anale, meningeale, oftalmologice.

Se ştie că în urmă cu 15—20 de ani, în majoritatea ţărilor, s-a înregistrat cea mai scăzută incidenţă a bolilor venerice după al doilea război mondial, ca rezultat imediat al campaniilor antiveneriene intensive. Aceasta a făcut să se nască speranţa eradicării infecţiilor veneriene prin măsuri terapeutice. Ulterior s-a constatat însă că această opinie a fost greşită, deoarece morbiditatea prin boli veneriene este strîns legată de o serie de factori social-economici, care influenţează modul de viaţă şi de comportament sexual al populaţiei. Tratarea cazurilor clonice este o soluţie foarte necesară, care trebuie însă completată cu alte măsuri, în lipsa cărora incidenţa bolilor venerice nu poate fi scăzută în mod eficient.

Creşterea rapidă a populaţiei şi proporţia tineretului sexual activ, expus la contaminări veneriene este unul din factorii importanţi care influenţează morbiditatea prin aceste boli.

Scanned with OKEN Scanner

Un alt factor este reprezentat de morbiditatea unor mari mase de persoane: muncitori sezonieri, lucrători emigranţi, personal din transporturi şi turişti.

În epidemiologia bolilor contractate prin contact sexual, mai intervin factori afectivi, psihologici, de comportament sexual, mai puţin studiaţi şi care complică tabloul lor etiologic. În acest sens, arată T. Guthe, în ultimele decenii, în răspîndirea bolilor venerice un rol important l-au avut o serie de modificări sociale şi psihologice privind depersonalizarea relaţiilor, schimbarea comportamentului moral şi sexual, o mai scăzută angajare afectivă, o uşurinţă crescută în stabilirea raporturilor sexuale (de multe ori corelată cu urmărirea unui avantaj material — prostituţie clandestină).

Insuficienţa măsurilor de educaţie sexuală şi antivenerianâ are de asemenea o mare pondere în creşterea morbidităţii prin boli venerice.

Dintre cauzele de ordin medical a incidenţei crescute a gonoreei citâm:

1. Scăderea sensibilităţii gonococului faţă de antibioticele uzuale.

2. Tratamentele insuficiente (administrarea la întîmplare şi în doze inoperante a unor antibiotice active în condiţiile unei posologii corecte); uşurinţa procurării antibioticelor.

3. Numărul mare de gonorei rămase nediagnosticate, care constituie surse necunoscute de îmbolnăvire. În acest sens, amintim existenţa focarelor latente, asimptomatice sau paucisimptomatice, mai ales la persoane de sex feminin. Allen (1970) remarcă faptul că numai 50% din femeile bolnave remarcă o simptomatologie care le determină să se prezinte la medic.

Manifestări clinice cu caracter de urgenţă ale infecţiei gonococice

Gonoreea la bărbat

Uretrita este manifestarea primitivă şi obişnuită a infecţiei gonococice. Din punct de vedere evolutiv, uretrita gonococică la bărbat poate lua o formă acută şi, insuficient tratată, o formă prelungită care poate deveni cronică cînd infecţia gonococică se localizează la nivelul aşa-ziselor repere gonococice (glande uretrale, canale parauretrale etc.).

Uretrita gonococică acută. În raport cu localizarea infecţiei, uretrita este anterioară sau totală, aceasta din urmă denumită impropriu şi posterioară. Faza de început se caracterizează prin prurit, dureri în timpul micţiunii, tumefierea şi înroşirea fosetei naviculare şi a meatului, prin care, după exprimarea uretrei se scurge o secreţie filantă. Fenomenele se accentuează progresiv, cu micţiuni şi erecţii dureroase, secreţia devine abundentă, purulentă, de culoare galbenă-verzuie. În formele mai accentuate, se poate produce o inflamaţie importantă a glandului şi prepuţului, o balanopostită, cu edem prepuţial, uneori fimoză, alteori parafimoză. Uneori poate apărea limfangită şi chiar adenopatie inghinală.

Uretra poate deveni dură şi dureroasă la palpare, cu inflamaţia glandelor Littré, care se percep sub forma unor nodozităţi ca nişte mărgele. În acest stadiu, nu este indicată palparea uretrei.

Scanned with OKEN Scanner

Uretrita gonococică acută totală se caracterizează prin scăderea intensităţii secreţiei. Urina devine tulbure în totalitate, deoarece uretra posterioară dirijează secreţiile spre vezica urinară. Micţiunile devin frecvente, imperioase, însoţite de tenesme vezicale. Iritaţia sfincterului vezical determină polakiurie, cu dureri spre sfîrşitul micţiunii, uneori cu hematurie terminală, datorită congestiei puternice a sfincterului extern şi contracţiei spastice a acestuia.

Uretrita gonococică prelungită, cronică, reprezintă o evoluţie particulară a uretritei acute, ce apare mai rar la bărbat în era antibioticelor şi este puţin zgomotoasă. Se manifestă prin mîncărimi de-a lungul cordonului uretral, jenă perineală, iar obiectiv prin prezenţa unei secreţii puţin abundente, redusă uneori la guta matinală, la care se adaugă aspectul urinii uşor tulbure, conţinînd flocoane de mucus. Spre deosebire de uretrita acută care cuprinde o mare suprafaţă a mucoasei, uretrita gonococică cronică este localizată de obicei la nivelul aşa-ziselor reperegonococice: vegetaţii şi papiloame uretrale, glande uretrale, fistule şi canale parauretrale.

Din punct de vedere clinic, se poate vorbi de o uretrită gonococică cronică deschisă şi o uretrită gonococică cronică închisă.

Uretrita gonococică cronică deschisă se caracterizează printr-o secreţie uretrală permanentă, puţin abundentă, conţinînd celule descuamate, mucus, leucocite şi rare grupări de gonococi şi prin urini tulburi. Secreţia poate deveni mai abundentă în urma exceselor de băuturi alcoolice, a unei băi calde, a unor raporturi sexuale.

Uretrita gonococică cronică închisă se caracterizează prin perioade de acalmie totală, de durată variabilă şi recăderi ce apar în urma unor excese sexuale sau a ingestiei de alcool.

Aceste recăderi pot avea ca explicaţie evacuarea de gonococi din glande uretrale sau prostatice închistate, de unde se reinfectează uretra.

Complicaţiile blenoragiei la bărbat. Complicaţiile uretritei gonococice se împart schematic în: a) locale sau uretrale şi peniene; b) loco-regionale sau genitale; c) la distanţă.

Complicaţiile locale sînt: balanita, fimoza şi parafimoza, litritele traduse prin mici noduli diseminaţi de-a lungul uretrei, cowperita.

Complicaţiile loco-regionale sînt: epididimofuniculita şi orhita gonococică, uni- sau bilaterală, care se pot însoţi de sterilitate, prostatita. Alte complicaţii locoregionale mai sînt: veziculita, cistita (complicaţie paragonococică, deoarece gonococul nu se dezvoltă în vezica urinară din cauza pH-ului acid). În ce priveşte manifestările la distanţă, acestea vor fi descrise după expunerea gonoreei la femei, fiind comune bărbatului şi femeii.

Se poate spune că frecvenţa complicaţiilor a scăzut mult după introducerea chimioterapiei şi antibioterapiei, care acţionează eficace şi rapid contra infecţiei gonococice.

Ele se mai întîlnesc însă în gonocociile prelungite, dintre care unele tratate necorespunzător, cu antibotice neselective sau în doze insuficiente.

Dată fiind gravitatea unora dintre aceste complicaţii şi necesitatea unui tratament de urgenţă, vom insista asupra celor mai frecvente şi mai importante din punctul de vedere al gravităţii lor.

Epididimita şi funiculita acută gonococică sînt formele cel mai des întîlnite în practică. În cazurile recente, diagnosticul este uşor de stabilit, examenul

Scanned with OKEN Scanner

bacteriologic fiind concludent. Este interesat de obicei capul epididimului, mai rar coada, organul respectiv fiind mărit de volum și dureros, cu senzație de apăsare, cu edem și eritem al scrotului. Se asociază adesea cu un exsudat seros în interiorul tunicilor. Se poate instala un hidrocel inflamator și blocarea căilor de eliminare. În general, este interesat un singur epididim, care se inflamează rapid, apare crescut de volum, cu suprafața neregulată. Interesarea bilaterală a epididimului poate duce la azoospermie. De cele mai multe ori este interesat și canalul deferent, care este îngroșat și indurat, ca un creion, și se palpează pînă la nivelul prostatei.

Epididimofuniculita se poate asocia cu semne generale, ca febră și astenie. De obicei, testiculul nu este interesat, epididimita însoțindu-se adesea numai de lichid în vaginală, testiculul păstrîndu-și mărimea naturală, învăluit de epididimul edematiat. Uneori este interesat și țesutul glandular, ajungîndu-se la o *orhită gonococică*, care se manifestă prin inflamația foarte dureroasă a testiculului, mărit de volum, cu suprafața netedă, foarte sensibil la palpare. La tineri, orhita se rezolvă mai ușor, la cei mai în vîrstă are tendință la abcedare, dacă nu se tratează la timp și în mod corespunzător.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu epididimita și orhiepididimita acută nespecifică, printre ale cărei cauze mai frecvente se înscriu: excesele sportive și sexuale, traumatismele, călăria sau unele infecții generale.

Ca tratament, se aplică o antibioterapie selectivă în funcție de rezultatele antibiogramei. Se recomandă repaus la pat și desigur repaus sexual complet. Este nevoie de protejarea mecanică a testiculilor, prin fixarea lor în poziție înaltă cu ajutorul suspensorului.

Ca antiflogistice locale se recomandă comprese cu borax, apoi unguente cu corticoizi cu Vioform ori antibiotice; în cazuri grave, puncția epididimului poate aduce o ameliorare rapidă.

Prostatita gonococică și abcesul prostatic. Atingerea prostatei se manifestă prin senzație de greutate în rect, polakiurie, disurie, febră. Tactul rectal arată lobulii prostatici măriți de volum și dureroși. O stare de urgență o confirmă evoluția spre abcedare a unei prostatite parenchimatoase sau interstițiale.

Asemenea complicații la nivelul prostatei mai pot apărea uneori după o gripă sau o rickettsioză (febra Q). Constituirea unui abces de prostată se recunoaște după: febră, care este precedată de un frison intens, cefalee, limbă uscată, asociate cu dureri apăsătoare în rect, uneori tulburări de micțiune. Evacuarea abcesului prostatic are loc cel mai adesea prin uretră, mai rar prin rect.

Tratament. Înaintea tratamentului chirurgical trebuie administrat un tratament masiv cu antibiotice (Penicilină, Ampicilină etc.). Se va evita masajul pe prostată. În cursul examinării, palparea se face cu atenție. Se recomandă repaus la pat, se va asigura un scaun regulat, moale. Dacă prostata nu prezintă încă tendință la abcedare se recomandă supozitoare cu antiflogistice (Butazolidin, Hemorson, Lizadon).

Cowperita reprezintă inflamația glandelor bulbouretrale situate de o parte și de alta a uretrei, în porțiunea sa diafragmatică. Cowperita apare adesea sub forma unei inflamații flegmonoase, de obicei unilaterale. Este foarte

Scanned with OKEN Scanner

dureroasă şi se întinde pe o distanţă de cca. 4 cm, pînă la orificiul de excreţie la nivelul mucoasei de sub bulbul cavernos. Diagnosticul se stabileşte cel mai bine prin tact rectal, urmărindu-se cu degetul rafeul median de sub prostată, în profunzimea căruia se simt glandele Cowper inflamate.

Tratamentul constă în primul rînd în antibiotice selective pentru gonococ. Se mai recomandă ultrascurte pe zona respectivă, supozitoare cu antiflogistice şi antalgice.

Fimoza şi **parafimoza** pun adesea în faţa medicului specialist probleme de urgenţă.

Fimoza se manifestă prin imposibilitatea decalotării prepuţului. Ea poate fi dobîndită; uneori este congenitală.

Printre cauzele fimozei cîştigate se enumără: infecţia gonococică, sifilisul, alte procese inflamatorii locale, papiloame, carcinoame la acest nivel, smegmoliţii ce iau naştere prin impregnare calcară a secreţiei locale de smagmă, alte modificări locale ce duc la pierderea elasticităţii prepuţului (rezultate din depunerea unor substanţe în urma unor tulburări de metabolism).

În ce priveşte tratamentul unei fimoze, acesta trebuie să urmărească trei obiective: 1) restabilirea funcţionalităţii normale a organelor genitale externe; 2) posibilitatea eliminării nestingherite a urinii; 3) asigurarea igienei locale.

Tratamentul trebuie orientat în funcţie de etiologia fimozei. Pe lîngă acesta se asociază manevrele nesîngerînde şi la nevoie tratamentul chirurgical.

Parafimoza constă în îngroşarea şi îngustarea inflamatorie a prepuţului, situaţie care duce la formarea unui gen de guler, aşa-zisul guler spaniol, ce nu mai permite recalotarea glandului, în parte şi datorită inflamaţiei şi edemului acestuia din urmă. Imposibilitatea aceasta de recalotare manuală poate duce la necroza feţei interne a prepuţului. Intensitatea procesului depinde de gradul de elasticitate sau rigiditate a prepuţului, de gradul de interesare a fasciculelor dorsale din limbul prepuţial, de intensitatea constricţiei sistemului de fibre inelare, de existenţa unui fren scurt etc.

În etiologie pot interveni procese inflamatorii prepuţiale: gonococia, sifilisul, şancrul moale, herpesul genital, uneori papiloame etc.

Tratament. În parafimozele recente se folosesc, mai întîi pentru reducerea inflamaţiei: comprese antiflogistice cu soluţii dezinfectante, pulverizaţii cu spray-uri cu corticosteroizi, sedative, repaus la pat. Cînd inflamaţia nu este prea puternică, se încearcă o repoziţie manuală nesîngerîndă. Dacă repoziţia manuală nu este posibilă se încearcă drenarea edemului prin înţepare cu o lanţetă sterilă, manevră ce se execută sub anestezie, eventual după aplicarea unei comprese cu soluţie de procaină 1%, care se menţine o perioadă mai îndelungată. Pentru a evita o reducere a parafimozei în condiţii dureroase, se recomandă anestezia la rădăcina penisului cu xilină 2%, aproximativ 10 ml.

După evacuarea edemului, prepuţul poate fi împins fără dificultăţi anterior.

Această metodă dă rezultate în cele mai multe cazuri, făcînd astfel inutilă incizia dorsală. Repoziţia trebuie încercată cît mai precoce.

Scanned with OKEN Scanner

În caz de nereuşită prin metode nesîngerînde, se trece la incizia inelului de strangulare şi la debridare. Tratamentul ulterior depoziţiei, indiferent prin ce metodă s-a realizat, constă în menţinerea în repaus a membrului, comprese umede, băi de şezut calmante. Se continuă tratamentul pînă la completa retragere a infiltratului pentru a evita recidiva parafimozei. După incizia dorsală, din considerente funcţionale şi estetice se poate practica circumcizia.

Gonoreea la femeie

Poate avea uneori un debut acut, cu secreţie abundentă, cu arsuri şi usturimi pe uretră, cu micţiuni frecvente, uneori sanguinolente. Meatul este roşu, tumefiat, vulva congestionată, colul uterin prezintă o secreţie purulentă, galbenă-verzuie, este roşu şi sîngerează uşor. Chiar dacă are un început mai zgomotos, gonoreea la femeie trece destul de repede în stare latentă.

De cele mai multe ori, la femei, gonoreea debutează insidios, fără simptome subiective, manifestările clinice fiind reduse la o secreţie moderată, discretă chiar, care este interpretată drept o leucoree banală a cărei natură gonococică nu poate fi precizată decît prin examen bacteriologic. Afecţiunea se poate localiza la nivelul uretrei, al colului uterin, al uterului şi al trompelor.

Conformaţia anatomică a organelor genitale şi evoluţia atenuată a afecţiunii au ca rezultat ca în unele cazuri gonoreea să treacă neobservată. Situaţia prezintă o importanţă deosebită în epidemiologia şi transmiterea bolii. Trebuie arătat că în formele atenuate, reactivarea procesului inflamator se poate produce cu fiecare menstruaţie.

Complicaţii. Bartholinitele reprezintă o infecţie acută a glandelor Bartholin, uni- sau bilaterală şi se caracterizează printr-o inflamaţie dureroasă, localizată în 1/3 inferioară şi medie a labiilor mari în apropierea orificiului vaginal. Cel mai adesea, această manifestare este de etiologie gonococică. În aceste repere, gonococul se menţine mult timp patogen. Inflamaţia cuprinde de cele mai multe ori canalele glandelor, mai rar corpul glandular.

În stadiul acut se prezintă ca o inflamaţie eritematoasă, dureroasă, de mărimea unui bob de strugure, în zona posterioară a labiei mari, cu abcedare posibilă. Tratamentul constă în antibiotice selective, iar local comprese umede şi eventual deschiderea chirurgicală a feţei interne a labiei.

Salpingita gonococică este destul de frecventă, fiind întîlnită de unii autori la 10,6% din femeile cu gonoree. Această complicaţie este recunoscută în unanimitate drept una din cauzele principale de sterilitate la femei şi, în acelaşi timp, o sursă de suferinţă îndelungată a acestor bolnave.

Uretrovulvovaginita gonococică la fetiţe. La fetiţe, blenoragia are un caracter particular, acela că uretrita se asociază constant cu inflamaţia vulvei şi vaginului, fiind vorba, ca atare, de o uretrovulvovaginită, spre deosebire de femei, unde vaginul este rar afectat de infecţia gonococică.

Simptomele se traduc prin dureri, usturime şi arsuri la nivelul organelor genitale externe: vulva este roşie, edemaţiată. Această vulvită se întovărăşeşte de uretrită, cu micţiuni frecvente şi de vaginită, cu secreţie galbenă-

Scanned with OKEN Scanner

verzuie, foarte abundentă şi care pătează lenjeria. Arareori survine o infecţie ascendentă a cervixului şi cavumului uterin, ca la femeie.

Acest stadiu durează 3—4 săptămîni, după care infecţia trece într-o fază cronică, fără fenomene inflamatorii, cu secreţie minimă seromucoasă, în care se găsesc gonococi.

Singura complicaţie a blenoragiei fetiţelor este anorectita gonococică cu secreţie, edem, eroziuni şi fisuri la nivelul mucoasei anorectale, subiectiv prurit şi dureri de defecaţie, însoţite uneori de apariţia unui intertrigo inghinocrural datorită scurgerii purulente.

Tratamentul constă în antibioterapie selectivă, măsuri de igienă şi redresare a stării generale a fetiţei. Se recomandă administrarea concomitentă de foliculină (Sintofolin), pentru a modifica epiteliul vulvovaginal; unii autori contraindică administrarea foliculinei, care se poate însoţi de fenomene secundare.

Gonocociile extragenitale. Incidenţa foarte ridicată a infecţiei gonococice în marea majoritate a ţărilor lumii a determinat în anii din urmă o schimbare a tabloului clinic ale acestei infecţii.

În sensul celor arătate, o problemă de mare actualitate a infecţiei este şi aceea a gonocociilor extragenitale. Gonocociile extragenitale erau frecvent întîlnite în perioada anterioară penicilinoterapiei, diminuînd apoi pînă aproape la dispariţie cu noile progrese ale antibioterapiei, încît erau considerate ca aparţinînd trecutului. În ultimii ani, aceste localizări ale infecţiei gonococice au fost din nou semnalate, frecvenţa lor fiind în creştere, în unele ţări depăşind-o pe cea dinainte de război.

A. Gonocociile mucoaselor extragenitale. Oftalmogonoreea sau *conjunctivita gonococică* se transmite de obicei prin contagiune directă în timpul naşterii de la mama bolnavă. Este mult mai rară la copiii mici şi la adulţi, ca o autoinfecţie de la o gonoree genitală.

Se manifestă prin eritem, urmat rapid de apariţia unei conjunctivite purulente, cu secreţie crustificantă, chemosis, keratită, putînd ajunge la panoftalmie. Boala poate da ulceraţii şi chiar perforaţii de cornee dacă este neglijată. Pentru adult este caracteristică atingerea unui singur ochi.

În actuala stare de morbiditate ridicată a gonoreei, pericolul apariţiei de noi cazuri este mare, deoarece lucrări recente au demonstrat, prin izolarea de gonococi în culturi, că 6% din gravidele din unele ţări sînt purtătoare de gonococi. S-a mai constatat de asemenea, că jumătate din cazurile de oftalmogonoree apar la nou-născuţi din mame nemăritate.

Pentru prevenirea acestor manifestări s-a propus controlul tuturor gravidelor prin metoda culturilor şi o terapie specifică pentru cele purtătoare de gonococi, cu infecţii latente. Barsane recomandă instilaţii conjunctivale cu nitrat de Ag 1% la nou-născuţi.

Ca tratament, se administrează penicilină sau alt antibiotic activ pe germenul respectiv. Local, Korting propune aplicaţii de preparate uleioase de penicilină, din 2 în 2 ore cîte 2—3 picături şi menţinerea dilatării pupilei cu scopolamină 2,5% sau sulfat de atropină 0,25%. Desigur, trebuie tratate concomitent cu antibiotice şi mamele de la care s-au infectat copiii.

Gonocociile cavităţii bucale sînt destul de rar menţionate, întîlnindu-se în special în ţările unde se practică raporturi sexuale de tip orogenital. Kohn

Scanned with OKEN Scanner

și colab. ca și Schmidt, au comunicat cazuri de stomatită gonococică; Fiumara și colab. de faringită gonococică; la noi, Gh. Gheorgiu a comunicat, de asemenea, un caz; Cowan a descris un caz de glosită ulceroasă cu diseminare hematogenă. Amigdalite acute provocate de gonococ au fost relevate de Helgren, de Igbal.

Rectita gonococică pare să fie destul de frecventă. Cel mai adesea este asimptomatică sau cu o simptomatologie discretă. Uneori poate îmbrăca aspectul rectitei purulente hemoragice sau să ducă la complicații extrem de neplăcute, ca fistule și abcese perianale sau abcese ischiorectale. La femei, Odegaard a izolat, prin culturi, gonococul din rect la 53% din femeile cu gonoree. La bărbat, apoape toate cazurile de rectită gonococică se întîlnesc la homosexuali.

B. *Gonocociile cutanate.* Există două modalități de infectare a organului cutanat de către gonococ; prin contactul direct cu secreția infectată proprie sau străină sau prin diseminarea hematogenă a germenului dintr-un focar urogenital și embolizări cutanate septice în cadrul unei gonococemii tranzitorii.

Gonocociile cutanate pot lua următoarele aspecte clinice:

1) *Sindromul dermatitei gonococice* caracterizat prin leziuni cutanate polimorfe, artralgii migratorii, febră intermitentă cu stare generală alterată, în prezența unei infecții gonococice urogenitale, cel mai adesea latente, neglijate sau necorespunzător tratate. Diversele manifestări ale acestui sindrom se datoresc embolizării bacteriene care însoțește o gonococemie intermitentă, plecată de la infecția urogenitală mai mult sau mai puțin manifestă.

Ectima gonococică, produsă prin inocularea directă a germenului pe tegument, este rar întîlnită. Este precedată de leziuni cutanate de tipul foliculitelor pustuloase, regiunea cea mai frecvent interesată fiind cea perigenitală. Ectima poate lua uneori un aspect extensiv, serpiginos.

Abcesele gonococice cutanate au la bază diseminarea infecției pe cale hematogenă, cu punct de plecare focarul inițial urogenital. Are localizare hipodermică și sînt întîlnite mai ales la extremități. Sînt și cazuri cînd abcesele se formează la nivelul tecii penisului sau al pielii scrotului, fără ca infecția uretrală să fie manifestă. Sînt unice sau multiple. Netratate corect, pot duce la formarea de fistule jenante. Germenul se izolează repede, uneori prin simple frotiuri colorate făcute din puroiul abcesului.

Gonocociile organelor interne. În literatura de specialitate din ultimii ani, aceste complicații ale infecției gonococice au fost din nou semnalate, odată cu creșterea numărului de gonococii diseminate. Afectarea organelor interne poate avea loc prin diseminarea infecției din sfera urogenitală pe cale hematogenă, limfatică sau din aproape în aproape.

Cele mai cunoscute sînt:

a) *Artrita gonococică.* Înainte de epoca penicilinoterapiei artrita se întîlnea la 2,8% din cazurile de gonoree, pentru ca apoi să fie foarte rar semnalată. În ultimul deceniu numărul de cazuri este în creștere.

Ruben arată că această manifestare poate îmbrăca fie o formă septică cu bacteriemie și prinderea mai multor articulații, cu caracter migrator și cu o evidentă infecție urogenitală, fie o formă cu interesare monoarticulară,

Scanned with OKEN Scanner

evoluţie subacută şi izolarea germenului din lichidul sinovial şi absenţa lui în tractul urogenital.

Altman arată că, de obicei, artrita gonococică are la început un caracter septic, migrator, pentru ca după un timp să ia o evoluţie subacută. Articulaţia cea mai interesată este genunchiul, apoi mîna, glezna, cotul etc., intervalul dintre apariţia gonoreeii şi prinderea articulaţiei fiind de 7—25 de zile. Este mai frecvent întîlnită la femei, uneori în timpul sarcinii, alteori la tinerele fete cu vulvovaginite ignorate şi chiar la nou-născuţi contaminaţi în timpul naşterii de mamele lor.

Peritonita gonococică, rară, este întîlnită mai ales la fetiţele cu vulvovaginită gonococică neglijată şi necorespunzător tratată, ca şi la tinerele fete.

Perihepatita gonococică (sindromul Fitzhugh Curtis) este o complicaţie foarte rară, care se întîlneşte doar la femei, fiind descris doar un singur caz la bărbat. Se manifestă prin dureri mari în hipocondrul drept cu iradiere în umăr, ficat mărit de volum, dureros, febră, stare generală alterată, la un bolnav cu infecţie gonococică a căilor urogenitale. S-a putut evidenţia gonococul prin puncţia hepatică.

Sindromul este datorat propagării infecţiei pe calea limfaticelor retroperitoneale în spaţiul perihepatic.

Meningita gonococică este foarte rară. Diagnosticul este sugerat de asocierea semnelor de meningită cu o gonoree şi este confirmat de izolarea germenului din lichidul cefalorahidian. De cele mai multe ori apare în cadrul septicemiilor benigne, însoţindu-se de prinderea articulaţiilor sau de leziuni cutanate.

Miocardita gonococică. Nu este chiar atît de rară. Holmes şi colab., au înregistrat semne de atingere cardiacă la 1/4 din cazurile de septicemie gonococică benignă cercetate de ei.

Endocardita gonococică este foarte rară şi foarte gravă, diagnosticul său fiind foarte dificil.

Pericardita gonococică poate fi uneori fatală, fiind însoţită de un revărsat serosanguinolent, din care se izolează relativ uşor gonococul.

Excepţional s-au descris mielite, nevrite periferice, perivascularite retiniene acute de etiologie gonococică.

Swierczewcki F.A. şi colab. au descris şi cazuri de tipul sindromului purpuric septicemic Waterhouse Friedrischsen cu evoluţie fatală datorită infecţiei gonococice.

Consideraţii asupra metodelor investigative

Din suita de procedee care asigură reuşita examenului bacteriologic, *recoltarea* atentă şi corectă este condiţia de bază. Se practică la bolnavi fără toaletă locală, folosindu-se anse de platină sau tampoane de vată în ser fiziologic tamponat, montate pe tije de aluminiu, avînd în vedere că cele din lemn de diferite esenţe pot fi toxice pentru germen.

La femei se practică recoltări:

— de la nivelul orificiului uretral, după masarea uretrei pe planul dur al simfizei pubiene prin tuşeu vaginal;

Scanned with OKEN Scanner

— din colul uterin, pus în evidenţă cu ajutorul unui specul sau valve sterile şi fără a se folosi lubrefiante care ar putea exercita o acţiune toxică;

În uretritele prelungite şi complicate la bărbat, se practică recoltarea după masajul prostatic, care determină golirea diverticulilor prostatici, focare latente frecvente în uretritele cronice.

Examenul microscopic al produsului patologic colorat cu metodele uzuale este deseori singura metodă utilizată în cele mai multe laboratoare. El este rapid şi uşor de interpretat în uretritele acute la bărbat. Frotiul nu exclude gonoreea cînd este negativ şi are numai o valoare orientativă în infecţiile prelungite, cu floră polimorfă asociată. La femei, este cu totul insuficient. Trebuie menţionat că în afară de alte specii microbiene cu aspect morfologic asemănător, care pot preta la confuzii, germenii din grupul pseudogonococilor (Storck), se mai găsesc ocazional în regiunea genitală diferite alte neiserii nepatogene.

O precizie mai mare aduce examenul microscopic prin tehnica imunofluorescenţei, care permite recunoaşterea gonococilor chiar atunci cînd se găsesc în număr mic alături de o floră polimorfă abundentă. Această metodă investigativă rămîne în prezent laborioasă şi costisitoare, nefiind aplicabilă la nivelul oricărui laborator.

Datele furnizate de frotiu pot fi precizate şi întregite prin *însămînţarea produsului pe medii selective*, capabile să asigure dezvoltarea gonococului. Cultivarea gonococului este dificilă din cauza cerinţelor sale nutritive şi a sensibilităţii la inhibitorii din mediu.

Tratament

Tratamentul actual al infecţiei gonococice este relativ simplu atunci cînd este instituit precoce şi este adaptat formei clinice şi sensibilităţii germenului, permiţînd vindecarea şi evitînd complicaţiile. Se impune ca atare în mod obligatoriu identificarea bacteriologică a gonococului. Din păcate, aşa cum apreciază Siboulet, gonococia rămîne boala sexuală cel mai rău diagnosticată şi cel mai prost tratată.

Arsenalul terapeutic utilizat în tratamentul gonoreei s-a lărgit an de an. Alegerea antibioticului se face în funcţie de sensibilitatea gonococului, dovedită prin antibiogramă, în funcţie de importanţa manifestărilor clinice şi de localizarea gonocociei.

Antibioterapia poate fi aplicată urmîndu-se scheme care pot fi grupate în două categorii:

1) Cure prelungite cu doze zilnice fracţionate, obişnuite pentru posologia fiecărui antibiotic în parte.

2) Administrarea unor doze unice mari care să realizeze o puternică concentraţie sanguină şi urinară, constituind aşa-numitul „tratament minut“ cu antibiotice, preconizat de Siboulet şi colab.

Vom trece pe scurt în revistă principalele antibiotice ce se utilizează în tratamentul infecţiei gonococice, confruntînd ultimele date din literatură cu rezultatele din practica noastră clinică.

Scanned with OKEN Scanner

Penicilina rămîne pentru majoritatea venerologilor antibioticul de elecţie în tratamentul infecţiilor gonococice. Problema rezistenţei la penicilină a tulpinilor de gonococ este controversată.

Unii cercetători din anumite zone geografice, Bombay (India), Boston (SUA) relevă o creştere reală a tulpinilor rezistente, care ajunge în India la 56% din tulpinile de gonococ izolate.

Pentru alţi autori, este vorba numai de o rezistenţă relativă, deoarece dacă se asigură o penicilinemie ridicată prin doze mai mari sau asociind Probenecid care întîrzie eliminarea renală a penicilinei, procentul rezistenţelor se reduce foarte mult (Willcox, Durel, Schuppli şi colab.). Pentru aceşti autori, ca şi pentru alţii, nu există o rezistenţă propriu-zisă la penicilină, decît într-un coeficient foarte mic de cazuri (2—3%). Astfel, Laugier, tratînd aşa-zisele gonococii rebele cu doze mergînd pînă la 10—12 milioane U.I. de penicilină în perfuzie i.v. a obţinut vindecarea lor.

Metoda este indicată şi în complicaţiile blenoragiilor: septicemie, orhiepididimite etc.

În ţara noastră, tratamentul recomandat de către schemele Ministerului Sănătăţii la propunerea Centrului Dermato-venerologic constă, pentru gonoreea acută, în administrarea de Efitard, 1 200 000 U.I./zi, într-o singură injecţie, timp de 5 zile la bărbat şi 7 zile la femeie.

Utilizarea penicilinei în tratamentul gonoreei, ţine seamă şi de acţiunea sa treponemicidă în cazul unei duble infecţii.

Dintre penicilinele de semisinteză care s-au dovedit deosebit de eficiente în terapia gonoreei, se remarcă în primul rînd *Ampicilina*, antibiotic cu spectru larg, care poate fi însă inactivată de penicilinază.

Erikson a experimentat mai multe scheme terapeutice şi recomandă ca cea mai eficace, administrarea ampicilinei în doză orală unică de 2 g, asociată cu 1 g Probenecid.

În clinica I Dermatologică noi am administrat Ampicilina după mai multe scheme, cele mai bune rezultate obţinîndu-se prin administrarea orală a Ampicilinei în doze fracţionate de 2 g/zi timp de 2 sau 3 zile în uretritele acute, asociată cu 1—2 g Probenecid la începutul curei şi de 2 g de ampicilină pe zi timp de 5 zile, asociată cu 2 g Probenecid la începutul curei în gonocociile prelungite.

În cazurile rare în care antibiograma arată o rezistenţă a tulpinii respective de gonococ la penicilină sau o sensibilitate mai mare pentru un alt antibiotic, în tratamentul gonoreei pot fi folosite şi alte antibiotice.

Cloramfenicolul este astăzi mai puţin utilizat în terapia gonoreei, prezentînd şi unele riscuri secundare (inhibiţie medulară). Are o mai bună toleranţă derivatul său, thiamfenicolul.

În Clinica I Dermatologică Colentina s-au obţinut rezultate bune în 16 din 18 cazuri, cu vindecări clinice şi bacteriologice, în cazuri de uretrite asociate cu orhiepididimite gonococice prin administrarea asociată a cloramfenicolului şi tetraciclinei, cîte 1,5 g/zi, timp de 5—7 zile.

Tetraciclina este recomandată cu rezultate bune în doze de 2 g/zi timp de 4—5 zile. Observaţiile clinicii noastre nu concordă cu cele comunicate de unii autori. Astfel, 60% dintr-un lot de 82 bolnavi internaţi în clinică pentru uretrite prelungite, făcuseră anterior tratament cu tetraciclină, fără a se

Scanned with OKEN Scanner

reuşi eradicarea infecţiei. Administrîndu-se tetraciclină 2 g zilnic, oral timp de 4—5 zile la un alt lot de 20 bolnavi cu gonococii acute, s-au obţinut vindecări doar în 8 cazuri, în celelalte 12 cazuri terapia cu tetraciclină fiind inoperantă.

Kanamicina este utilă în tratamentul gonoreei acute la bărbat, cît şi în cazul uretritelor şi cervicitelor recente la femeie. Kanamicina se elimină prin urină sub formă activă, realizînd în căile urinare o concentraţie foarte mare. Ea nu acţionează asupra treponemei pallida.

În Clinica I Dermatologică Colentina, în formele acute, s-a folosit ca schemă mai obişnuită administrarea a 5 g kanamicină în total, în prima zi administrîndu-se 2 g kanamicină, în doză unică sau 1 g la 12 ore şi apoi cîte 1 g zilnic încă 3 zile, cu vindecări clinice şi bacteriologice în 82,5% din cazuri. În uretritele cronice s-au complicate (orhiepididimită, prostatită, artrită etc.), ca şi în cazurile în care tratamentele anterioare cu alte antibiotice eşuaseră, s-au administrat doze mari de 4—10 g, cîte 1—2 g/zi în 2 injecţii la 12 ore interval, cu vindecări într-un coeficient asemănător celor din formele acute, în care se administrează antibioticul în cure mai scurte.

Rifampicina, antibiotic înrudit cu macrolidele, este recent intrat mai larg în uz în tratamentul infecţiilor gonococice, unde şi-a dovedit o bună eficienţă. Are un spectru larg de acţiune. Antibioticul se elimină sub formă activă prin urină, fiind ca atare util în infecţiile uretro-prostatice cu gonococ.

Astfel, după o priză unică de 900 mg, se realizează o concentraţie serică de 0,6 gamma/ml, în timp ce doza inhibitorie minimă pentru gonococ *in vitro* este de 0,02 gamma/ml ser.

O serie de autori (Fazio, Willcox, Ongom, Dimitrescu, Klima etc.) au obţinut rezultate bune în tratamentul gonocociilor acute administrînd o doză unică de 900 sau 1 200 mg rifampicină. În formele mai vechi şi de recidivă, proporţia vindecărilor este ceva mai mică. În clinica I Dermatologică, s-a obţinut vindecări în 94% din infecţiile gonococice acute şi în 75% din formele prelungite.

Vibramicina (dioxicilina) este de asemenea un antibiotic activ în terapia infecţiilor gonococice acute necomplicate, atît la bărbaţi cît şi la femei. Se administrează în doze orală unică de 200—300 mg, cu eşecuri după diverşi autori între 5,8—6,4%. Alte scheme de tratament propuse: 200 mg/zi timp de 4 zile sau 400 mg în 2 prize la interval de 2 ore. Vibramicina influenţează la fel de bine şi uretritele negonococice şi nu maschează o eventuală infecţie luetică concomitentă; este bine tolerată, citîndu-se destul de rar tulburări secundare gastrointestinale.

Gentamicina (gentallina) este un complex antibiotic ce se elimină sub formă activă pe cale renală, avînd o bună tolerabilitate şi care nu maschează o eventuală infecţie luetică.

J. Diaconu a administrat gentamicină la un lot de 56 de bolnavi (45 bărbaţi şi 11 femei), cu infecţii gonococice prelungite, după următoarea schemă: 2 fiole a 80 mg/zi în 2 injecţii la interval de 12 ore timp de 5 zile. A obţinut 51 vindecări clinice şi bacteriologice, cu eşec în 5 cazuri (9,1%).

Spectinomicina (Trobicin) este un antibiotic din grupul aminoglucozidelor, care are o bună toleranţă (rare accidente minore ca: greaţă, vărsături, vertije, eritem fugace), cu toxicitate practic nulă în doze terapeutice.

Scanned with OKEN Scanner

Laugier şi colab. o recomandă în tratamentul infecţiilor gonococice în doză de 2 g într-o injecţie i.m., cu două eşecuri pe un lot de 181 bolnavi. Aceleaşi foarte bune rezultate sînt confirmate şi de Holder, Antonescu, Cornelius şi mai recent de către Siboulet.

Se consideră că spectinomicina ar fi unul dintre cele mai eficace antibiotice, ţinînd seama de eficienţa mare a dozelor sale „minut". Cel mai bine influenţate de acest tratament sînt gonocociile acute necomplicate. Acţiunea acestui antibiotic asupra treponemei pallidum nu este încă suficient apreciată, de aceea se impune supravegherea serologică a cazurilor de infecţie gonococică tratate cu spectinomicină.

În literatură se mai citează rezultate favorabile în infecţiile gonococice şi cu alte antibiotice. Dintre acestea amintim: *ledermicina* 600 mg/zi timp de 4 zile; *rovamicina* 1,5 g/zi timp de 4 zile şi în doză „minut" de 10 compr. a 0,250 mg; *cefalexina*, analog cefalosporinei, administrată în prize a 2 g la interval de 5 ore (Willcox) şi monomicina, antibiotic cu spectru larg de acţiune, ce se administrează în gonoree la femeie, cîte 500 000 U.I. la intervale de 12 ore, în doză totală de 2—5 000 000 U.I. (Burakov).

Au mai fost comunicate rezultate favorabile în tratamentul infecţiei gonococice cu Septrin, preparat la baza căruia stă asocierea a 2 bacteriostatice: trimetoprim 80 mg şi sulfmetoxazol 400 mg pentru un comprimat. S-a administrat fie în cure de 5—7 zile cîte 4—5 comprimate/zi sau în tratamentul „minut" 10 comprimate odată sau în 2 prize la 8 ore interval. Dacă unii autori comunică vindecări în 95% din cazuri, Wright arată că eşecurile se ridică la 38%, acest tratament favorizînd chiar apariţia stării de purtător de germeni.

În infecţiile gonococice cronice, rezistente, antibioterapiei i se adaugă şi imunoterapia cu vaccin antigonocōcic şi pirogenol.

În prostatitele cronice postgonococice se recomandă administrarea antibioticelor numai după piretoterapie (pirogenol i. v.) şi diatermie rectală.

Asocierea de antibiotice şi corticoterapie se dovedeşte oportună mai ales în complicaţiile orhiepididimitei.

La fel de importantă ca şi stabilirea diagnosticului este şi aprecierea vindecării unei infecţii gonococice. Se impune pentru aceasta un control riguros la sfîrşitul tratamentului. Reluarea raporturilor sexuale este permisă numai după 2 examene negative practicate la 48 de ore după o reactivare cu bere (clasică), sau prin instilarea cîtorva ml de nitrat de Ag 1% în uretră la bărbat (nu şi în cazurile de orhiepididimită) sau badijonări cu o soluţie de nitrat de Ag 5—10% a colului uterin. Se poate aştepta perioada menstruală, favorabilă pentru examenul bacteriologic direct şi pentru culturi.

Tratamentul infecţiei gonococice se va aplica deopotrivă şi în acelaşi timp ambilor parteneri ai cuplului pentru a evita reinfecţia. În cursul terapiei infecţiei gonococice, trebuie avut prezent în vedere riscul unei eventuale infecţii luetice concomitente, fapt pentru care orice bolnav de gonoree va fi controlat serologic înainte de începerea tratamentul lui şi la 3 luni după terminarea acestuia.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

ARNOLD L., SCHROETER, GEORGE J. — *Annals of Inst. Med.*, 1970, 72, 553.
ARYA O. P., RAS S. K., NOCHIRI E. N. — *Brit. J. Vener. Dis.*, 1971, 47, 184.
BARTHELMASTTVON, MÜLLER R., DROSTE K. D., KERN A. — *Derm. Monat.*, 1973, 59, 929-943.
BARTHELMASTTVON — *Dtsch. Ges. Wesen.*, 27, 1972, 2 253.
CHACKS C. M., NAIR G. M. — *Brit. J. Vener. Dis.*, 1969, 75, 1, 33.
DANIELSSON F., JOHANNISSON G. — *Acta Derm. Vener.*, 1973, 53, 1, 75—80.
BUCUR GH. — *Derm. Vener.*, 2, 1973.
CONU A. — Dermatovenerologia, Manual, Ed. Did. și Ped., 1972.
CONU A. și colab. — Cercetări privind îmbunătățirea profilaxiei gonoreei. Lucrare de plan I.M.F., 1974.
FIUMARA M. — The Medical Clinics of North America, 1971, 1 105.
FORSTRON M., MUSTAKALLIS K. K., SIVONEN A., KOUSA M. — *Ann. Clin. Res.*, 1972, 4, 49.
HOLDWELL J. — *J. Amer. med. Ass.*, 1971, 218, 5, 715.
IDSOE O., KIRALY K., CAUSSE G. — Chronique OMS, 1973, 27, 440.
KAUSA M. — *Brit. J. Vener. Dis.*, 1974, 50, 29, 1.
KRAUSS J. ST. — Simposium on veneral Diseases, 1972, 1115.
KERN L., ELSTE G., BUSKE CHRISTIANE, MOHR J. — *Dtsch. Ges. Wesen.*, 1971, 26, 1716.
LAUGIER P., ORUSCO M. — *Schw. Rundschau für Medizin*, 1973, 62, 1410.
MAGNUSSON B., KYELLANDER J. — *Brit. J. Vener. Dis.*, 1965, 41, 127—131.
MARTIN J. E. și colab. — *Appl. Microbiol. USA*, 1969, 18, 1, 21.
MAYER-ROHN J. — *Hautarzt*, 23, 1972, 193.
MODDE H., KRECH V. — *Schweiz. Med. Wschr.* (1969), 99, 33, 1242—1245.
MOFFETT M., M. J. MC. GILL — *The J. of Infections Diseases*, 1971, 6, 533.
MÜLLER P., MÜLLER T., STORCK — *Rev. Therapeut. suisse.*, 1969, 26, 2, 75.
MOTZ G., MOTZ C. — *Gaz. Med. Fr.*, 1969, 75, 19, 3967—3968.
MÜLLER R., OPPENHEIM M. — *Wien Klin. Wschr.*, 1966, 19, 894—898.
MUCTHNIK M. G. și colab. — *Brit. J. Vener. Dis.*, 1974, 50, 381.
MIEL G., NICOD G., ROIRON V., DUREL P. — *Pathologie Biologie*, 1971, vol. 19, nr. 2, 52.
ODEGAARD K., GUMDERSTEN T. — *Brit. J. Vener. Dis.*, 1973, 49, 350.
OLSEN G. A. — *Brit. J. Vener. Dis.*, 1971, 47, 2.
ONGOM V. L. — *Brit. J. Vener. Dis.*, 1971, 47, 188.
PARISER H. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1972, 56/3, 1127.
PORTER A., WOOD W. J. — *Brit. J. Vener. Dis.*, 1974, 50, 289.
RATNATUNGA O. S. — *Brit. Vener. Dis.*, 1972, 48, 184.
RATZ K. H., HEISSE H., SCHWAGER F. W. — *Derm. Monatschr.*, 159, 1973, 10, 960.
RAHAL KHAIRA — Thèse pour le Doctorat en Medecine. Universit. d'Alger, 1970.
RAYN ALICE — Bull. OMS, 1965, 32, 440.
RAYN ALICE — *Acta Derm. Vener.*, 1963, 43/4, 380.
REISUNG G., SCHMALE J. D., DAVIDSON D. G. și colab. — *Appl. Microbiol.*, 1960, 19, 337—339.
SCHMALE J. D., MARTIN J. E., DOMOSCIK G. — *J. Amer. Med. Ass.*, 1969, 210, 312—314.
SFARLING FR. — The Medical Clinics of North America Venereal Diseases, 1972, 1133.
SMITH D. O., OSICK P. — Current Therapeut, Res. USA, 1969, 11, 1.
SPITZER J., WILLCOX R. R. — *Acta Dermato-Venerol.*, 1968, 49, 5, 537.
STEENBERGEN E. P. — *Brit. J. Vener. Dis.*, 1971, 47, 111.
SIBOULET A., BOUVATTOUR H., EGGER E., MAJEWSKI E. — *Bul. Soc. Fr. Derm. Syph.*, 1970, 77, 6, 870.
THOUGTHAI C., SAWYER — *Infection and Immunity*, 1973, 7/3, 373.
WARD M. E. — *Nature*, 1972, 236, 186.
WILLCOX R. R. — *Bull. OMS*, 24, 1961, 307.
WILLCOX R. R. — *Chronique OMS*, 1973, 27, 449.
WILLCOX R. R. — *Abstracts on Hygiene*, 1969, 948.
WILLCOX R. R. — *Brit. J. Vener. Dis.*, 1974, 50, 294.

Scanned with OKEN Scanner

Redactor de carte: Dr. ALEX. MINCU
Tehnoredactor: ELENA AFILIPOAIE

Bun de tipar: 25.III.1976 Format: 16/70×100 Hîrtie: Scris I A 70×100 Coli de tipar: 21 Tiraj: 3850 exemplare+70 exemplare S.P.+40 exemplare expoziţie

Tiparul executat la I. P. Sibiu Şos. Alba Iulia nr. 40